

University of Groningen

## Myocardischemie en revascularisatie : Een experimenteel onderzoek

Bredée, Johan Jacob

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1971

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Bredée, J. J. (1971). *Myocardischemie en revascularisatie : Een experimenteel onderzoek*. [, Rijksuniversiteit Groningen]. [S.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

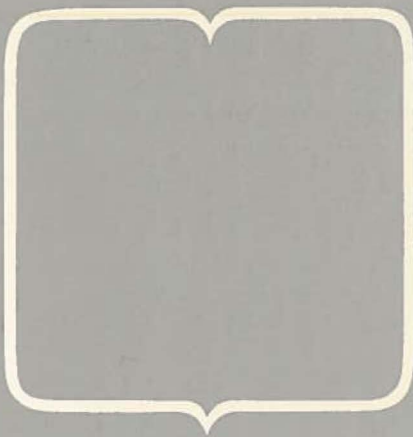
### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

# MYOCARDISCHEMIE EN REVASCULARISATIE

**J.J.BREDÉE**



# Myocardischemie en revascularisatie





# Stellingen

1. Via een in het ischemisch myocard geïmplanteerde A. mammaria interna kan een netto positieve bloedstroom het capillairbed van het myocard bereiken.
2. Indien voor het gestandaardiseerd opwekken van myocardische-mie bij de hond gebruik wordt gemaakt van onderbinding van coronairarteriën, moet rekening worden gehouden met het inter-coronaire anastomoseringspercentage in het vertakkingsgebied van de primaire takken.
3. Bij de beoordeling van een ischemisch hondehart is electrocardiografie in rust en na inspanning een waardevolle methode, mits het ECG op een gestandaardiseerde wijze wordt opgenomen.
4. Vaatcompressie via de tractus digestivus is een methode, die voor experimenten ook op andere plaatsen dan de hals bruikbaar is.
5. Voor het ijken van een stromingsprofielafhankelijke elektromagnetische meetsonde moet de *in vivo in situ* methode worden gekozen, wanneer de mogelijkheid daartoe bestaat.
6. Bij het bepalen van het 0-stroomsignaal van een bloedstroom met behulp van geïmplanteerde stromingsprofielafhankelijke elektromagnetische meetsondes, moet men erop verdacht zijn dat de grootte van het 0-stroomsignaal kan afhangen van de plaats van occlusie.
7. De prognose van een patiënt met coecumcarcinoom wordt niet in ongunstige zin beïnvloed door infiltratie van het carcinoom in de voorste buikwand, indien het carcinoom *en bloc* kan worden weggenomen.

Cancer, 26, 552, 1970.



8. De slechte resultaten van longtransplantaties bij de mens zijn niet het gevolg van dysfunctie van het transplantaat, maar van complicaties ontstaan door het achterblijven van eigen longweefsel.
9. Het vinden van een placentitis is geen reden voor het stellen van de diagnose intra-uteriene infectie.

Acta path. microbiol. scand.,  
Section A., 78, 256, 1970.

10. De prognose van een patiënt met een incompleet verwijderde intracerebrale arterioveneuze malformatie behoeft niet slecht te zijn.

J. neurol. Sci., 11, 489, 1970.

11. Indien men voor de diagnose primair biliaire levercirrose steun wil ontleen aan de aanwezigheid van antimitochondriën-antilichamen, dient men hierbij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen door de patiënt te betrekken.

Clin. exp. Immunol., 1, 237, 1966.

12. Het welzijn van de patiënt en de vooruitgang van het specialisme zijn ermee gediend wanneer de orthopedie wordt uitgeoefend in regionale centra.
13. Een spoedige vergroting van de kennis omtrent de ijsbeer is van levensbelang voor de mens.

Stellingen behorende bij :

J. J. BREDÉE

*Myocardischemie en revascularisatie*

Groningen, 27 januari 1971.

Rijksuniversiteit te Groningen

# Myocardischemie en revascularisatie

Een experimenteel onderzoek

## Proefschrift

ter verkrijging van het doctoraat in de geneeskunde  
aan de Rijksuniversiteit te Groningen  
op gezag van de Rector Magnificus Dr. W. F. Dankbaar  
in het openbaar te verdedigen op  
woensdag 27 januari 1971 des namiddags te 4 uur door

**Johan Jacob Bredée**

geboren te Breda

Te Assen bij

Van Gorcum & Comp. n.v. – Dr. H. J. Prakke & H. M. G. Prakke

PROMOTOR: PROF. DR. J. N. HOMAN VAN DER HEIDE

CO-REFERENT: DR. J. R. BRUNSTING

Aan mijn ouders

De in dit proefschrift beschreven onderzoeken werden mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de „Jan Dekkerstichting” en de „Dr. Ludgardine Bouwmanstichting” en door die welke, in het kader van de Werkgemeenschap „Hartfunctie” van de Stichting voor Fundamenteel Geneeskundig Onderzoek (FUNGO), door de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (ZWO) werd verleend.

De uitgave van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door financiële steun van de „Jan Dekkerstichting” en de „Dr. Ludgardine Bouwmanstichting” en de Nederlandse Hartstichting.



Dit proefschrift werd bewerkt in de Afdeling Thoraxchirurgie (hoofd: Prof. Dr. J. N. Homan van der Heide) van de Kliniek voor Heelkunde (hoofd: Prof. Dr. P. J. Kuijjer) en in het Laboratorium voor Vegetatieve Fysiologie (hoofd: Prof. Dr. W. G. Zijlstra) van de Rijksuniversiteit te Groningen. De zorg voor de proefdieren was in handen van medewerkers van de Centrale Dienst Proefdieren (hoofd: Drs. D. D. Bakker) en van de Algemene Dienst van de Laboratoria Bloemsingel 1 (J. Niemeijer).

Samen met Dr. E. Vroom en de Heren J. Oostmeyer en P. Rijskamp werd met de operaties begonnen. Zij werden voortgezet met Drs. J. G. Aalders, Drs. T. Hoogland, Drs. G. J. Kootstra, P. A. J. S. Mensink, Drs. B. J. Vermeer en Drs. H. J. Zeelenberg, met hulp van de Heren K. J. Bel, F. Bonthuis, J. M. Elstrodt, A. Heikamp, P. A. Klok en K. van der Wal. De stroommetingsexperimenten werden verricht in samenwerking met Dr. J. R. Brunsting, Ir. K. R. Visser en P. Schiphof. Onmisbare bijstand werd verkregen van Mevrouw J. A. Takens-Zijlma, Mevrouw J. N. Kuipers-Jurriëns en van de Heren A. H. M. Jageneau (Janssen Pharmaceutica, Beerse, België), A. H. G. van Leeuwen, F. van der Mark en J. Oord.

Cardiologische problemen werden besproken met collegae van de Afdeling Cardiologie (hoofd: Prof. Dr. J. Nieveen), in het bijzonder met Drs. E. van de Wall. Mevrouw L. de Graaf-Schreuder was bij de belastingsproeven behulpzaam. De angiogrammen in vivo werden gemaakt in samenwerking met Prof. Dr. J. R. Blickman en collegae in het Radiologisch Instituut, met hulp van Zr. S. de Jong en medewerkers en de Heren Drs. K. Kruizinga, C. H. Kliphuis en J. Raven. De postmortale bewerking van de preparaten vond plaats in coöperatie met collegae in het Pathologisch-Anatomisch Laboratorium (hoofden: Prof. Dr. A. Arends en Prof. Dr. H. N. Hadders), met hulp van de Heer B. Siekman en medewerkers. Het principe van de berekening van de vaatwanddikte stamt van Prof. Dr. A. G. de Wilde. Prof. Dr. T. Huizinga en zijn collegae gaven advies over de sterilisatie van de meetsondes en over andere pharmaceutische problemen. Dr. H. A. Brouwer gaf aanwijzingen voor het postmortale onderzoek van het coronairvatsysteem. De Heer S. Bosscher (Technische Dienst, A.P.S.A.Z.) maakte de constrictoren type II, de Heren J. Oord en J. W. Bolhuis type III. De illustraties van het proefschrift werden verzorgd door de Heren Drs. J. Wachters, M. J. Martens en medewerkers, L. Muller, G. Siks en H. van der Zwaag. Mevrouw W. Bos verzorgde de literatuurlijst. Mevrouw E. G. A. Diekema verrichtte veel tussentijds typewerk. De dames M. Zuidema en H. Anthonio typten met grote zorg respectievelijk het definitieve manuscript en de tabellen. De vormgeving en de typografie van het boek waren in handen van de Heer J. Roberti.



# Woord vooraf

Gaarne dank ik de hoogleraren, lectoren en docenten van de Faculteiten der Geneeskunde en der Wiskunde en Natuurwetenschappen te Utrecht voor mijn opleiding tot arts.

Allen die aan het tot stand komen van dit proefschrift hebben bijgedragen, dank ik hartelijk. In het bijzonder wil ik mijn dank uitspreken jegens mijn eerste leermeester, Professor Eerland, die het mij destijds mogelijk maakte het onderzoek te beginnen en ook nadien daadwerkelijke steun bleef verlenen. Dat Professor Kuijjer en Dr. van de Stadt mij de eens gegeven vrijheid lieten, stel ik op hoge prijs.

Hooggeleerde Homan van der Heide, beste Jan. Dat jij vandaag mijn promotor bent, vele jaren nadat je een goed onderwerp van studie hebt aangeraden, doet mij veel genoegen. Het bewerken van dit proefschrift, terwijl jij een oog in het zeil hield en alleen bijstuurde wanneer het noodzakelijk was, was voor mij een zeldzame ervaring. Ik stel mij er veel van voor, mij in jouw afdeling verder in de thoraxchirurgie te bekwamen.

Zeergeleerde Brunsting, beste Jos. Onze samenwerking zal velen een potsierlijke aanblik hebben geboden omdat wij beiden, op zijn zachtst gezegd, oog hebben voor het detail. Het was voor mij echter een belangrijke leerperiode; van jou heb ik geleerd hoe een onderzoek moet worden opgezet, uitgevoerd en het resultaat ervan medegedeeld. Ik dank je hartelijk voor je grote inspanning, besteed aan dit proefschrift.

Geleerde van de Wall, beste Evert. Jij hebt mij op een dieptepunt van het onderzoek ongevraagd de helpende hand toegestoken. Ik dank je daarvoor ten zeerste.

Gestrenge Visser, beste Klaas. Voor jouw onmisbare hulp bij het schrijven van hoofdstuk 6 dank ik je van harte.

In het bijzonder dank ik de Heren K. van der Wal, J. M. Elstrodt en P. Schiphof die in het welslagen van de experimenten zo'n groot aandeel hebben gehad.



# Inhoud

<b>Hoofdstuk 1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>1</b>
<b>Hoofdstuk 2</b>	<b>Historisch overzicht van de indirecte revascularisatie-chirurgie</b>	<b>5</b>
2.1	<i>Inleiding</i>	5
2.2	<i>Fase I van het werk van Vineberg; experimenteel onderzoek (1946-1951)</i>	6
2.3	<i>Fase II van het werk van Vineberg; klinische toepassing van de implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard en voortzetting van experimenteel onderzoek (1951-1963)</i>	7
2.4	<i>Fase III van het werk van Vineberg; erkenning van de implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard (1963-heden)</i>	9
<b>Hoofdstuk 3</b>	<b>Inleidende experimenten over de implantatie van de A.m.i. in het myocard</b>	<b>13</b>
3.1	<i>Serie A; materiaal, methoden en resultaten</i>	13
3.2	<i>Serie B; materiaal, methoden en resultaten</i>	16
3.3	<i>Discussie</i>	25
<b>Hoofdstuk 4</b>	<b>Fundamentele onderzoeken voorafgaand aan het gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie</b>	<b>26</b>
4.1	<i>Inleiding</i>	26
4.2	<i>Anatomie van het coronairvatsysteem van de hond</i>	27
4.2.1	<i>Inleiding</i>	27
4.2.2	<i>Eigen waarnemingen</i>	29
4.3	<i>Belemmering van de bloedstroom in de coronairarteriën</i>	33
4.3.1	<i>Inleiding</i>	33
4.3.2	<i>Materiaal en methoden</i>	35
4.4	<i>Elektrocardiografie</i>	38
4.4.1	<i>Inleiding</i>	38
4.4.2	<i>Materiaal en methoden</i>	39
4.4.3	<i>Resultaten</i>	44
4.4.4	<i>Discussie</i>	49
4.5	<i>Postmortaal onderzoek</i>	50
4.5.1	<i>Inleiding</i>	50
4.5.2	<i>Materiaal en methoden</i>	51
4.6	<i>Bepaling van de doorsnede van het lumen in vivo uit de in vivo gemeten buitendiameter van coronairarteriën van de hond</i>	53

<b>Hoofdstuk 5</b>	<b>Gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie</b>	<b>56</b>
5.1	<i>Inleiding</i>	56
5.2	<i>Materiaal en methoden (series C, D en E)</i>	58
5.3	<i>Resultaten</i>	59
5.4	<i>Discussie</i>	78
<b>Hoofdstuk 6</b>	<b>Methode voor het bepalen van de bloedstroomsterkte in een in het myocard geïmplanteerde A.m.i.</b>	<b>82</b>
6.1	<i>Inleiding</i>	82
6.2	<i>Apparatuur</i>	83
6.3	<i>Implantatie van de elektromagnetische meetsonde</i>	87
6.3.1	Chirurgische techniek	87
6.3.2	Uit het bloedstroomsignaal afgeleide criteria van geslaagde implantatie van de meetsonde	89
6.4	<i>Methode voor het verkrijgen van het O-stroomsignaal</i>	91
6.4.1	Digitale compressie van de A.m.i.	91
6.4.2	Cervicale oesophagostomie	94
6.4.3	Betrouwbaarheid van de methode	95
6.5	<i>Ijking van de elektromagnetische meetsonde</i>	98
6.5.1	Chirurgische techniek	98
6.5.2	Berekening van de ijkfactor	99
6.6	<i>Experimenten gericht op het ijken en herijken van om de A.m.i. geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes, voor en na de operatie volgens Vineberg (serie F)</i>	100
6.6.1	Methode	100
6.6.2	Materiaal	104
6.6.3	Resultaten van de operaties	104
6.6.4	Resultaten van ijking en herijking	108
<b>Hoofdstuk 7</b>	<b>Bloedstroommeting in de volgens Vineberg in het normale en het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i.</b>	<b>110</b>
7.1	<i>Inleiding</i>	110
7.2	<i>Bloedstroommeting in de in het normale myocard geïmplanteerde A.m.i. (serie F)</i>	110
7.2.1	Resultaten	110
7.3	<i>Bloedstroommeting in de in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. (serie G)</i>	113
7.3.1	Materiaal en methoden	113
7.3.2	Resultaten	113
7.4	<i>Vorm van de bloedstroomcurven van de A.m.i. voor en na implantatie van de A.m.i. in het myocard, tijdens de operatie volgens Vineberg</i>	118
7.5	<i>Discussie</i>	120
<b>Summary</b>		<b>122</b>
<b>Literatuur</b>		<b>126</b>

Vanaf het begin van deze eeuw tot omstreeks 1950 is in Nederland de totale mortaliteit van de manlijke en van de vrouwelijke bevolking in alle leeftijdsgroepen gedaald, wanneer de gevolgen van rampen zoals oorlogen en epidemieën buiten beschouwing worden gelaten. Deze ontwikkeling heeft zich na 1950 voor het vrouwelijke gedeelte van de bevolking voortgezet. Voor de manlijke bevolking echter, is sindsdien de totale mortaliteit in de leeftijdsgroep van 50 tot 65 jaar in absolute zin en in de leeftijdsgroep van 30 tot 50 jaar relatief gestegen (fig. 1A en B).

Ziekten van de tractus circulatorius, neoplasmata en ziekten van de tractus respiratorius hebben respectievelijk 45, 35 en 10% tot de genoemde stijging van de mortaliteit bij mannen bijgedragen<sup>93</sup>. In de WHO-classificatie wordt de groep van ziekten van de tractus circulatorius onderverdeeld in de ischemische hartziekte, de cerebrovasculaire ziekten en hypertensie en de overige hart- en vaatziekten<sup>228</sup>. Van deze drie ondergroepen heeft de eerste het grootste aandeel in de toeneming van de mortaliteit bij mannen gehad. De mortaliteit door ischemische hartziekte mag hierbij vrijwel gelijk worden gesteld aan die door arteriosclerose van de coronairarteriën. In welke mate het sterftepatroon als gevolg hiervan zich sinds 1950 heeft gewijzigd blijkt uit fig. 1C en D.

De beschreven verandering in het sterftepatroon is een verschijnsel dat zich niet alleen in Nederland voordoet. In West-Europa en in de Verenigde Staten neemt de ischemische hartziekte bij mannen tussen 40 en 75 jaar respectievelijk 30 en 40% van de totale mortaliteit voor zijn rekening. Voor vrouwen bedragen deze getallen 15 en 25%.

Uit het bovenstaande blijkt, dat preventie en behandeling van de ischemische hartziekte tot de essentiële taken van de gezondheidszorg behoren. Een effectieve preventie van arterio (athero) sclerose van de coronairarteriën bestaat nog niet. Jaarlijks moeten veel patiënten voor de gevolgen van deze ziekte, bijvoorbeeld angina pectoris, acute coronairinsufficiëntie of myocardinfarct, worden behandeld. De niet-chirurgische therapie staat hierbij op de voorgrond; deze biedt echter niet altijd uitkomst. Reeds gedurende 50 jaar zijn eveneens heelkundige

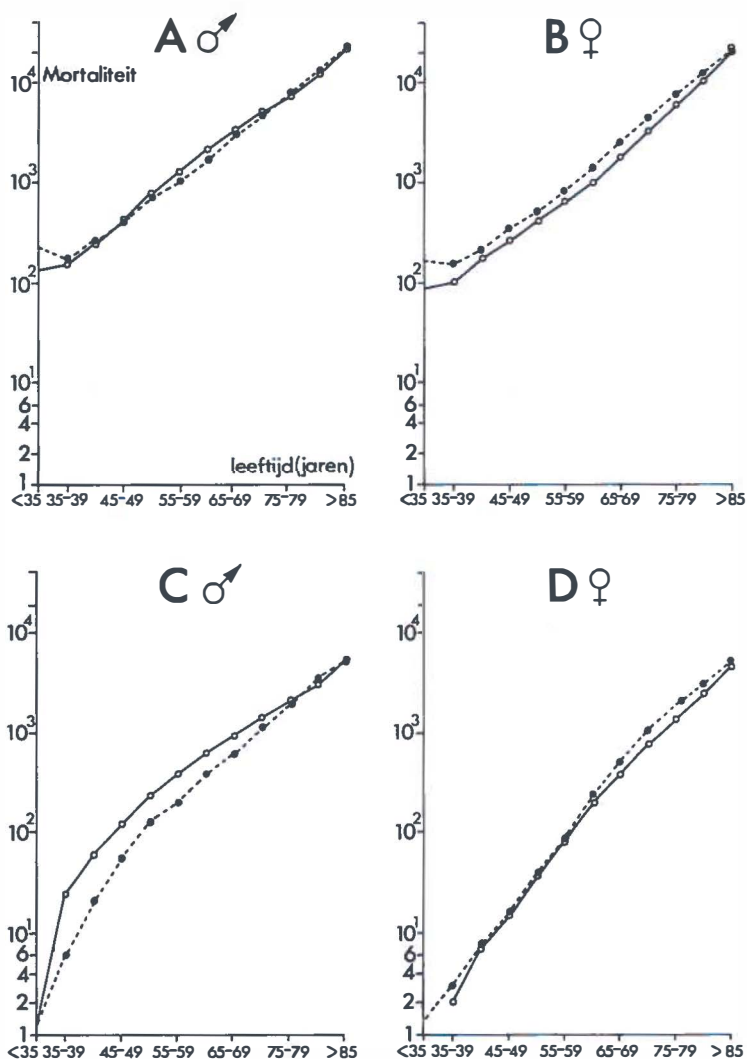


Fig. 1 Mortaliteit in Nederland per leeftijdsgroep in 1950 (----) en in 1966 (—), uitgedrukt in het aantal sterfgevallen per jaar per 100000 levenden. A. Totale mortaliteit bij mannen. B. Totale mortaliteit bij vrouwen. C. Mortaliteit door ischemische hartziekte bij mannen. D. Mortaliteit door ischemische hartziekte bij vrouwen. (De gegevens voor het samenstellen van deze figuur zijn ter beschikking gesteld door Dr. J. Ch. W. Verstege, Directeur-Generaal van de Statistiek, Centraal Bureau voor de Statistiek, 's-Gravenhage).



behandelingswijzen toegepast, zij het tot voor kort op beperkte schaal en met weinig succes. Een chirurgische methode ter behandeling van angina pectoris werd voor het eerst in 1920 beschreven, toen Jonnesco de cervicothoracale sympathectomie voorstelde om de pijngeleidende zenuwbanen te onderbreken <sup>109</sup>. Operaties die op hetzelfde principe berusten, zijn nog tot omstreeks 1950 gepropageerd maar nu voorgoed verlaten <sup>4,123</sup>. De door Blumgart in 1933 aangegeven totale thyreoïdectomie om de zuurstofbehoefte van de hartspeer te verminderen, is eveneens maar enkele jaren toegepast <sup>39,148</sup>. Pas in de laatste twee decennia is het mogelijk geworden om de bloedvoorziening van het ischemische myocard te verbeteren met een zogenaamde revascularisatie-operatie. Dergelijke operaties worden in een direct en een indirect type onderscheiden. Onder het directe type wordt een ingreep aan de coronairarteriën, onder het indirecte type een ingreep aan het myocard verstaan.

Directe operaties zijn pas tot ontwikkeling gekomen na de ontplooiing van de open-hartchirurgie. Indirecte operaties daarentegen zijn al verricht vanaf 1932, toen Moritz de eerste poging ondernam <sup>143</sup>. Sindsdien zijn over vele revascularisatie-operaties mededelingen gedaan. De resultaten waren echter dikwijls slecht. De zwakke indicatiestelling en de gebrekkige theoretische fundering van de methoden waren hiervan de belangrijkste oorzaken. Enkele aanbevolen operaties waren technisch zo gecompliceerd, dat met de destijds bestaande mogelijkheden een hoge primaire mortaliteit onvermijdelijk was.

In 1946 beschreef Vineberg een totaal nieuwe methode van indirecte revascularisatie van het myocard <sup>195</sup>. Bij deze operatie wordt de A.mammaria interna sinistra (A.m.i.) rechtstreeks in de wand van de linker ventrikel geïmplanteerd. Het blijkt, dat in een ischemisch myocard zich na verloop van tijd arterio-arteriële verbindingen kunnen ontwikkelen tussen de A.m.i. en het stroombed van de coronairarteriën. Met behulp van angiografie is retrograde perfusie van de vernauwde coronairarteriën vanuit het implantaat aangetoond <sup>64</sup>. De voorziening van het myocard met zuurstofrijk bloed zou aldus worden bevorderd. Van alle indirecte revascularisatie-operaties wordt vrijwel alleen die van Vineberg nog op ruime schaal toegepast. Er bestaan klinische aanwijzingen dat een verbetering van de toestand van de patiënten door de operatie wordt bereikt <sup>29,60,63</sup>. De doelmatigheid van de ingreep wordt evenwel door sommigen in twijfel getrokken <sup>11,161</sup>. Bij cardiologen en chirurgen leeft daarom de wens te beschikken over een betrouwbare maat van de functie van het implantaat. Meting van de bloedstroomsterkte in het implantaat zou de gewenste gegevens kunnen opleveren. Op vele wijzen is getracht de grootte van de bloedstroom te bepalen, maar aan de nauwkeurigheid van de gebruikte meetmethoden <sup>2,3,7,54,61,107,112,156</sup> moet ernstig worden getwijfeld.

In dit proefschrift wordt een onderzoek beschreven, dat tot doel heeft de bloedstroomsterkte in de A.m.i. zo exact mogelijk te meten. De experimenten werden bij honden verricht met behulp van geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes. Voor het verkrijgen van een functionerend implantaat, een eerste vereiste om een bloedstroom naar het myocard in de A.m.i. te kunnen waarnemen, moet aan twee voorwaarden zijn voldaan. Ten eerste moet de operatie foutloos worden uitgevoerd, ten tweede moet de A.m.i. in een ischemisch myocard worden gebracht, omdat dit het ontstaan van arterio-arteriële verbindingen tussen A.m.i. en coronairarteriën bevordert<sup>28,42</sup>. Het ontwikkelen van een goede techniek van A.m.i.-implantatie en van een reproduceerbare methode om myocardischemie op te wekken, vormden dan ook de uitgangspunten van het onderzoek.

De opbouw van het proefschrift is als volgt. Hoofdstuk 2 bevat een historisch overzicht van de indirecte revascularisatie-chirurgie. In hoofdstuk 3 worden inleidende experimenten over de techniek van de A.m.i.-implantatie en over het opwekken van myocardischemie beschreven. Uit de resultaten blijkt, dat de gevolgde techniek van implantatie van de A.m.i. bruikbaar is, maar dat de wijze waarop myocardischemie is opgewekt nog te wensen overlaat en met name niet is gestandaardiseerd. Fundamentele onderzoeken voorafgaand aan het gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie, worden besproken in hoofdstuk 4. Zij hebben betrekking op de normale anatomie van het coronairvatsysteem en het normale ECG van de hond, de gekozen methode voor het opwekken van myocardischemie en de systematische postmortale beoordeling van het hart. In hoofdstuk 5 komt aan de orde hoe de methode voor het opwekken van myocardischemie is gestandaardiseerd. In hoofdstuk 6 wordt ingegaan op de gevolgde werkwijze voor de elektromagnetische bloedstroommeting, in het bijzonder op de ijking en het bepalen van het 0-stroomsignaal. Hoofdstuk 7 bevat de resultaten van een serie experimenten, waarbij de bloedstroom in het A.m.i.-implantaat in een normaal en in een ischemisch myocard werd gemeten.

# Historisch overzicht van de indirecte revascularisatie-chirurgie

*Hoofdstuk 2*

## 2.1 *Inleiding*

In de laatste jaren zijn uitstekende overzichten verschenen over de indirecte revascularisatie-chirurgie <sup>166,192</sup>. In het volgende overzicht worden alleen de belangrijkste principes die er aan ten grondslag liggen besproken en zal aandacht worden gegeven aan enige recente ontwikkelingen. Voor indirecte revascularisatie van het ischemische myocard zijn twee soorten operaties beschreven. Men beoogt met een ingreep van de eerste categorie een gelijkmatige verdeling van ge-oxygeneerd bloed over het myocard te verkrijgen, met een ingreep van de tweede categorie een vergroting van de toevoer van arterieel bloed naar de hartspier.

Er is getracht om een gelijkmatige verdeling van zuurstofrijk bloed in de hartspier te doen ontstaan door chirurgische „omkering” van de coronaire circulatie. Vanaf 1934 zijn door Robertson <sup>160</sup>, Gross en Blum <sup>91</sup>, Gross et al. <sup>92</sup> en Fauteux <sup>68,69</sup> experimenten verricht waarbij, om dit doel te bereiken, de sinus coronarius wordt geoccludeerd. Later stelden Beck en Leightninger voor om deze behandeling te combineren met het opwekken van een steriele pericarditis <sup>22</sup>. Deze ingreep staat bekend als de Beck I-operatie. Een omkering van de coronaire circulatie wordt door de ingreep evenwel niet bereikt. Het doel wordt beter benaderd door de *arterialization* van de sinus coronarius, door Beck et al. in 1951 medegedeeld. Deze zogenaamde Beck II-operatie wordt in twee tempi uitgevoerd <sup>21</sup>. In het eerste tempo wordt de sinus coronarius partieel geligeerd en 4 weken later wordt tussen de aorta en de sinus coronarius een verbinding gemaakt met behulp van een veneuze prothese. Hoewel Beck zelf aan de tweede naar hem genoemde ingreep de voorkeur gaf <sup>23,24</sup>, is door anderen, wegens de eenvoud van de operatietechniek, de Beck I-operatie meer toegepast. Na 1960 zijn over de genoemde operaties weinig publicaties meer verschenen.

Het ontwikkelen van operaties van de tweede categorie, ter verkrijging van een vergrote toevoer van bloed naar de hartspier, is het streven van vele onderzoekers geweest. Ook hier behoort Beck <sup>15</sup>, samen met Moritz et al. <sup>143</sup>, tot de pioniers; de eerste mededeling stamt uit 1929. De auteurs trachtten bloed vanuit extracardiale bloedvaten

naar de hartspier te laten lopen via kunstmatig opgewekte adhesies tussen myocard en pericard<sup>16,19,20,25,167</sup>. Het is echter te betwijfelen of via het littekenweefsel veel bloed wordt vervoerd. Anderen hebben gesteelde plastieken op het gedenudeerde myocard aangebracht, in de verwachting daarmee een grotere bloedtoevoer naar de hartspier te verkrijgen dan door het opwekken van een pericarditis voor mogelijk werd gehouden. Toegepast zijn zwaailappen van mediastinaal vet<sup>17</sup>, retrosternaal weefsel<sup>98,99</sup>, skeletspier<sup>18</sup>, omentum<sup>147</sup>, long<sup>51,77,120,124,158,159</sup> en jejunum<sup>12,13,95,115</sup>. De bloedtoevoer bleek ook na dit soort operaties gering te zijn. Een geheel ander punt van uitgang kozen Battezzati, Tagliaferro en De Marchy in 1955<sup>14</sup>. Zij meenden door een operatie de uitgroei van bestaande verbindingen tussen mediastinale arteriën en coronairarteriën te kunnen stimuleren. De beide Aa. mammae internae worden daartoe distaal van de oorsprong van de mediastinale zijtakken geligeerd. Nadat enkele jaren de methode klinisch was toegepast<sup>82,119,134,135</sup>, was in 1960 afdoende bewezen dat door de genoemde ingreep revascularisatie van het myocard niet wordt bereikt<sup>1,33,84,90,127,164,191,229</sup>. Een ander beginsel, dat oorspronkelijk door Sen uit Bombay is gepropageerd, is om door een operatie bloed vanuit de holte van de linker ventrikel rechtstreeks in de wand daarvan te geleiden<sup>84,116,136,171,172,219,225</sup>. Men kan hiertoe openingen in het endocard maken of een holle prothese in het myocard brengen, die in verbinding staat met het lumen van de ventrikel. Hoewel er aanvankelijk aanwijzingen leken te bestaan dat het beoogde doel kan worden bereikt, hebben recente onderzoeken aannemelijk gemaakt dat stromen van bloed vanuit de holte van de linker ventrikel naar vaten in de wand ervan niet mogelijk is, doordat de intramyocardiale druk altijd hoger is dan de intraventriculaire<sup>140,152</sup>.

Van de indirecte revascularisatie-operaties heeft alleen de operatie van Vineberg uitgebreide klinische toepassing gevonden. In de ontwikkeling van het werk van Vineberg zijn 3 fasen te onderscheiden. Fase I betreft de periode tussen 1946 en 1951. In deze 5 jaar is uitsluitend experimenteel onderzoek verricht. In fase II, de periode tussen 1951 en 1963, is een begin gemaakt met de klinische toepassing, terwijl het experimentele werk werd voortgezet. Fase III brak aan in 1963, toen door gezaghebbende chirurgen als Bigelow et al.<sup>29</sup>, Effler et al.<sup>63</sup> en Garrett et al.<sup>78</sup> de gunstige ervaringen bij geopereerde patiënten werden medegedeeld.

## *2.2 Fase I van het werk van Vineberg; experimenteel onderzoek (1946-1951)*

In 1946 werd door Vineberg de eerste mededeling gedaan over experimentele implantatie van de arteria mamma interna sinistra (A.m.i.) in een tunnel in de voorwand van de linker ventrikel<sup>195</sup>. De experi-

menten werden bij honden verricht. Nadat de arterie retrosternaal is vrijgeprepareerd en aftakkende intercostaalarteriën zijn gekliefd, wordt een tunnel gemaakt in de voorwand van de linker ventrikel. Vervolgens wordt de A.m.i. ter hoogte van de 6e intercostaalruimte tussen twee ligaturen gekliefd. De centrale stomp wordt daarna in de tunnel van de linker ventrikelwand getrokken en het einde van het bloedvat wordt daar gefixeerd. Met het doel om te onderzoeken of de implantaten waren open gebleven en of zich verbindingen hadden gevormd met het coronairvatsysteem, injecteerde Vineberg 10 maanden na de operatie röntgencontrastmateriaal in het implantaat. Hierbij bleek dat 40% van de implantaten was opengebleven tot in de intramyocardiale tunnel. In 20% van het totale aantal implantaten hadden zich zelfs arterio-arteriële verbindingen tussen de A.m.i. en de A. coronaria sinistra gevormd. Door combinatie van een zorgvuldige operatietechniek en een beperkte isolatie van de A.m.i. was het percentage van de gevallen waarin anastomoserings optrad, op te voeren tot 44%<sup>196</sup>. Bij implantatie van de A.m.i. in een ischemisch gemaakt deel van het myocard was dit percentage nog groter. De ischemie werd kunstmatig opgewekt door constrictie van coronairarteriën<sup>197</sup>. In 1950 werd de tegenwoordig nog steeds gebruikte operatietechniek ontworpen, waarbij de 6e intercostaalarterie vlak op de A.m.i. wordt afgesneden en de A.m.i. wordt geïmplanteerd terwijl uit de stomp van de intercostaalarterie bloed stroomt.

Een jaar later werd voor het eerst getracht het effect van de implantatie met objectieve methoden te beoordelen. Vineberg maakte bij honden, om de klinische situatie na te bootsen, de voorwand van de linker ventrikel ischemisch door een langzame ligering van de R.descendens anterior (R.desc.ant.) met cellofaan. De inspanningstolerantie van de geopereerde dieren, gemeten op een tredmolen, daalde aanzienlijk tijdens de constrictieperiode en nam weer toe na implantatie van de A.m.i.<sup>198</sup>. De conclusie van Vineberg dat de verbetering van de inspanningstolerantie het gevolg is van de implantatie van de A.m.i., zou heden ten dage niet meer worden getrokken. Immers, alleen al door het ontstaan van een collaterale circulatie naar het door ischemie bedreigde deel van het myocard zou de inspanningstolerantie kunnen verbeteren. De gedane bevinding vormde evenwel voor Vineberg de aanleiding om tot klinische toepassing van de operatie over te gaan.

### *2.3 Fase II van het werk van Vineberg; klinische toepassing van de implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard en voortzetting van experimenteel onderzoek (1951-1963)*

Op 28 april 1950 werd door Vineberg de eerste patiënt geopereerd<sup>199</sup>. Het was een 53-jarige man, die leed aan angina pectoris en daardoor

invalide was. De implantatie van de A.m.i. in het myocard werd aanvankelijk goed doorstaan. De 2e dag na de operatie stierf de patiënt echter plotseling. Bij obductie bleek dat er in de A.coronaria dextra (A.coron.d.) en in de beide hoofdtakken van de A. coronaria sinistra (A.coron.sin.) multiële vernauwingen als gevolg van atherosclerose aanwezig waren. De directe doodsoorzaak was een verse trombose in de R.desc.ant.

In 1954 waren 12 patiënten geopereerd. Het is merkwaardig, dat pas in dit jaar door Vineberg een hypothese is opgesteld die het openblijven van de geïmplanteerde arterie zou kunnen verklaren. Hij stelde dat via de sinusoiden – spleetvormige ruimten tussen de hartspiercellen – bloed zou kunnen afvloeien, nadat het met een pulserende stroom het implantaat heeft verlaten<sup>200</sup>. Het ontbreken van een hematoom in de tunnel zou hierdoor begrijpelijk worden. Jarenlang is deze veronderstelling als juist aanvaard<sup>179</sup>. Pas in 1967 bleek, dat zij niet houdbaar is<sup>49,184</sup>.

Vanaf 1954 heeft Vineberg ook andere revascularisatie-methoden experimenteel en klinisch toegepast, die berustten op het reeds beschreven principe van Beck en Moritz. Eerst werd fixatie van de pericardiale vetkwab op het van epicard ontdane myocard aanbevolen<sup>201</sup>. Vier jaar later ging Vineberg over op een operatie, waarbij dunne schijfjes ivalon®, een kunststof, op het myocard worden gebracht<sup>206</sup>. Weer 4 jaar later stelde Vineberg een operatie voor, waarbij een vrij stuk omentum majus tussen myocard en fibreus pericard wordt gebracht, nadat zowel het epicard als de sereuze binnenbekleding van het pericard zijn verwijderd<sup>215,216,217</sup>. Na deze operaties konden bij postmortaal onderzoek vaatverbindingen worden aangetoond tussen de bloedvaten in de genoemde weefsels en de coronairarteriën. Vineberg stelde zich voor dat door de epicardiëctomie, welke een onderdeel van de genoemde operaties vormt, het myocard een lossere structuur krijgt<sup>208,209,212,214</sup>. Tijdens de diastole zouden de sinusoiden zich vol zuigen met bloed vanuit de holte van de ventrikel en vanuit de bloedvaten in de vetkwab. Pifarré stelt echter dat dit onmogelijk is, op grond van gegevens, verkregen bij intramyocardiale en intraventriculaire drukmeting<sup>152</sup>. Door de onderzoeken van Van der Meer wordt aan de conclusie van Pifarré kracht bijgezet<sup>140</sup>.

Hoewel de klinische toepassing van implantatie van de A.m.i. in het myocard door Vineberg uitvoerig werd beschreven<sup>199,202,203,204,205,207,210,213,217</sup> heeft hij lange tijd geen medestanders voor zijn ideeën gevonden. Glenn et al. menen dat de anastomosen na 6 weken weer verdwijnen door fibrosering<sup>80,81</sup>. Neptune, die 9 maanden na operatie bij het levende proefdier een suspensie van kooldeeltjes in de geïmplanteerde A.m.i. inspoot, vond dat de kooldeeltjes slechts tot een afstand van 10 mm rondom het implantaat in de capillairen van het myocard aantoonbaar waren<sup>144</sup>. Bakst et al.<sup>10</sup> en Maniglia

en Bakst<sup>133</sup>, allen uit de school van Bailey, konden 6 maanden na implantatie in het myocardiale deel van de arterie ernstige proliferatie van de intima aantonen. Tevens namen zij capillairen en arteriolen rondom het implantaat waar. Zij betwijfelden echter of hierdoor een bloedstroom van enige betekenis het stroombed van de coronairarteriën zou kunnen bereiken. Fuquay et al. trachtten in 1955 voor het eerst de bloedstroom in het implantaat te meten<sup>76</sup>. De methode van bloedstroommeting wordt niet nauwkeurig beschreven. Ongeveer 10 weken na operatie toonden zij bij honden aan dat er een bloedstroom van minder dan 1 ml·min<sup>-1</sup> in het implantaat bestond. De bloedstroom had behalve een voorwaartse ook een retrograde component.

In 1957 kreeg Vineberg voor het eerst bijval, en wel van Sabiston et al.<sup>163</sup>. Zij hadden de A.carotis in normale en ischemische harten van proefdieren geïmplanterd. Vier maanden na implantatie vonden zij in een groot percentage van de gevallen open implantaten en anastomosen van fijn kaliber met het stroombed van de coronairarteriën. In hetzelfde jaar werd door Sabiston de mogelijkheid geopperd, dat het geïmplanterde bloedvat openblijft door de contracties van het myocard. Het was hem gebleken dat implantatie van de A.m.i. in de wand van de rechter ventrikel, waarin een lagere druk heerst dan in die van de linker, dikwijls tot obliteratie van het ingebrachte bloedvat leidt<sup>162</sup>. Bellman en Frank vonden in 1958 verbindingen van een groot kaliber tussen een geïmplanterde A.m.i. en geligeerde takken van coronairarteriën<sup>28</sup>. Hun belangrijkste bevinding was, dat de anastomosen niet alleen kunnen uitgaan van de zijtakken van de A.m.i. maar ook van de vasa vasorum van het implantaat.

Het jaar 1960 is een keerpunt in de geschiedenis van de revascularisatie-chirurgie in het algemeen. Sones en Shirey deelden toen de eerste resultaten mee van de cine-coronairangiografie<sup>182</sup>. Met deze methode is het mogelijk om afsluitingen en vernauwingen van de coronairarteriën nauwkeurig te lokaliseren en de richting van de bloedstroom er in te leren kennen. Gegevens van deze aard zijn een conditio sine qua non om tot een gerichte chirurgische behandeling van het coronairlijden te komen.

#### *2.4 Fase III van het werk van Vineberg; erkenning van de implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard (1963-heden)*

Fase III begon toen Bigelow et al.<sup>29</sup>, Effler et al.<sup>63</sup> en Garrett et al.<sup>78</sup> hun operatieresultaten meedeelden van patiënten, die 10 jaar tot 8 maanden tevoren een A.m.i.-implantatie hadden ondergaan. Bij een aantal patiënten kon met een selectief cine-angiogram van de geïmplanterde A.m.i. een bloedstroom in de richting van het hart worden aangetoond. Deze bevinding stimuleerde het onderzoek over



de toepassingsmogelijkheden van de operatie van Vineberg in hoge mate. Toen gebleken was, dat implantatie van één A.m.i. niet voldoende is om een hart met een diffuus beschadigd vaatstelsel te revasculariseren, werden operaties ontwikkeld om ook de diaphragmazijde van de linker ventrikel met een implantaat te bereiken. Gebruikt werden de A.lienalis<sup>36,38,186</sup>, een autogene A.lienalis-prothese geanastomoseerd aan de aorta descendens<sup>185</sup>, de A.gastroepiploica<sup>6</sup> en zelfs een A.intercostalis<sup>149</sup>. Bilaterale A.m.i.-implantatie werd ook met succes toegepast<sup>37,70,71,72,112,113</sup>, retrograde implantatie van de A.m.i. met wisselend resultaat<sup>35,131,132,190</sup>. Sewell meende te kunnen aantonen dat door de A.m.i. samen met de begeleidende vene en de weke delen vrij te prepareren, de arterie in de begintijd na de implantatie meer kans heeft om open te blijven, dan wanneer het bloedvat alleen wordt geïmplant<sup>176,178</sup>. Waarschijnlijk ligt de verklaring van de goede ervaringen met deze techniek in het feit, dat de arterie niet wordt getraumatiseerd tijdens het vrijprepareren en de begeleidende weke delen als spalk optreden, wat kinken van het implantaat helpt voorkomen<sup>66</sup>.

De theoretische aspecten van de A.m.i.-implantatie kregen langzamerhand meer aandacht. De alles overheersende vraag naar de grootte van de bloedstroom in het implantaat kwam in het middelpunt der belangstelling te staan. Op 4 wijzen heeft men getracht hierover een indruk te verkrijgen. Zo heeft men bijvoorbeeld bloed opgevangen uit het geïsoleerde fibrillerende hart, waaraan geen coronairbloed wordt aangeboden<sup>2,54</sup>. Verder is gebruik gemaakt van cine-angiografie<sup>112</sup>, van elektromagnetische bloedstroommeting<sup>7,8,61,156</sup> en indicatorverdunningsmethoden met <sup>85</sup>Kr en <sup>133</sup>Xe<sup>107,108,170</sup>. Hier kan worden volstaan met de vermelding dat de A.m.i. direct na implantatie in het ischemische myocard waarschijnlijk niet bijdraagt aan de coronaire circulatie. Drie tot 6 weken na de operatie zou dit wel het geval zijn, maar dan alleen in de naaste omgeving van de tunnel<sup>86,170,189</sup>.

Onderzoek naar de functie van de linker ventrikel na A.m.i.-implantatie is verricht door Barner et al.<sup>11</sup>. Het bleek de schrijvers dat angiografisch aangetoonde doorgankelijkheid van een implantaat met afvloed van bloed naar de coronairarteriën niet gelijk te stellen is aan het bestaan van een grote bloedstroom in de A.m.i. Ook Dart et al. komen tot de conclusie dat met behulp van A.m.i.-angiografie geen betrouwbare maat van de revascularisatie van het myocard wordt verkregen<sup>56</sup>.

Voor het openblijven van de arterie na implantatie is waarschijnlijk een combinatie van factoren verantwoordelijk. Sparks<sup>184</sup> en Carlson et al.<sup>49,50</sup> menen, dat door de contracties van het myocard een heen en weer gaan van het bloed in het implantaat wordt veroorzaakt. Ten gevolge van deze beweging zou defibrinering van het bloed in



het implantaat optreden, waardoor de vorming van een thrombus onmogelijk is. Tegen deze gevolgtrekking pleiten echter de bevindingen van Geha en McGoon, die arteriën eindstandig implanteerden in spieren, die door een pacemaker tot ritmische contracties werden gebracht <sup>79</sup>. Tegen de verwachting kon in deze gevallen trombose niet worden voorkomen. Dat er meer factoren in het spel zijn blijkt uit het onderzoek van Baird en Mankletow, die vonden dat ook de diepte en de vorm van de tunnel het openblijven van de geïmplanteerde arterie beïnvloeden. Zij toonden aan, dat de druk in een oppervlakkig gelegen distaal tunnelsegment, dat op een diep subendocardiaal tunnelsegment volgt, hoger kan worden dan in de aorta <sup>9</sup>. Het blijkt, dat er een drukverschil bestaat tussen implantaat en coronairarteriën in de vroege diastole. Baird veronderstelt dat er gedurende de systole een nog groter verschil bestaat in het distale tunnelgedeelte, waardoor de vorming van anastomosen tussen het implantaat en het stroombed van de coronairarteriën wordt bevorderd <sup>32</sup>. Malette et al. hebben de invloed van ischemie van de hartspeer nader onderzocht. Zij komen tot de conclusie dat ischemie geen invloed heeft op het open blijven van het implantaat <sup>132</sup> maar wel de anastomosering van de A.m.i. met het coronaire stroombed bevordert <sup>28,42</sup>. Uit het voorgaande komt duidelijk naar voren, dat het werkingsmechanisme van de operatie van Vineberg nog geenszins wordt begrepen.

Ondanks grote lacunes in de kennis van de grondslagen van de operatie is een aanzienlijk aantal patiënten in vele centra geopereerd <sup>60,64,73,97,138,154,155,161,175,176,177,187,218</sup>. Een overzicht van de resultaten bij 3787 patiënten die enigerlei vorm van revascularisatie-operatie hadden ondergaan, werd in 1968 gepubliceerd door het *Committee on Cardiovascular Surgery* van het *American College of Chest Physicians* <sup>138</sup>. Dit is momenteel het meest toonaangevende rapport. Uit het rapport blijkt, dat bij een operatie waarbij één A.m.i. wordt geïmplanteerd op een direct postoperatieve mortaliteit van 5.9% moet worden gerekend. Implantatie van de beide Aa.mamm.int. gaat met 7.5% direct postoperatieve mortaliteit gepaard. Het probleem blijft of door toepassing van de operatie van Vineberg het natuurlijke ziektebeloop van patiënten met coronairsclerose kan worden verbeterd <sup>161</sup>. Een overtuigend bewijs hiervan is niet geleverd, hoewel aanwijzingen in die richting bestaan <sup>60</sup>. Het *Committee on Cardiovascular Surgery* suggereert om de genoemde groep patiënten onder controle te houden tezamen met een controlegroep. Het samenstellen van een controlegroep plaatst de medicus echter voor ethische problemen, daar hierdoor aan een aantal patiënten een wellicht effectieve therapie wordt onthouden.

Het huidige dilemma is, dat dagelijks vele operaties volgens Vineberg worden verricht terwijl noch de theoretische aspecten van de ingreep noch de grootte van de winst die de patiënten erdoor kunnen

verkrijgen, voldoende bekend zijn. Hetzelfde geldt voor vele andere chirurgische ingrepen, maar zelden in een zo sterke mate als dit voor de implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard het geval is. Het alternatief van de A.m.i.-implantatie: directe coronairvat-chirurgie, heeft zich inmiddels aangediend. Het indicatiegebied voor beide operatieve methoden, indirecte en/of directe revascularisatie, is nog niet afgebakend. De zo gewenste juiste indicatiestelling is afhankelijk van inzicht in de merites van beide soorten ingrepen. Met het werk, dat in dit proefschrift is beschreven, is getracht een bijdrage te leveren aan het inzicht in de waarde van de operatie van Vineberg. Wat ook de uitslag van deze en andere onderzoeken mag zijn, het is de blijvende verdienste van Vineberg dat hij het vastgelopen onderzoek over (indirecte) revascularisatie van het ischemische myocard nieuw leven heeft ingeblazen. Als een direct gevolg hiervan heeft het speurwerk over de coronaire circulatie in het laatste decennium een grote vlucht genomen.

# Inleidende experimenten over de implantatie van de A.m.i. in het myocard

*Hoofdstuk 3*

## 3.1 *Serie A; materiaal, methoden en resultaten*

Om ervaring op te doen met de operatie van Vineberg is een aantal experimenten verricht. Na 10 operaties waarbij de A.m.i. werd geïmplanteerd in het gezonde myocard, is overgegaan op het implanteren van dit vat in een ischemisch myocard. De uitkomsten van deze laatste experimenten (serie A en B) zijn van betekenis geweest voor de omschrijving van de vraagstelling van het verdere onderzoek. Serie A bestaat uit 7 honden, waarbij na het opwekken van myocardischemie de operatie van Vineberg is uitgevoerd. Het opwekken van myocardischemie gebeurde volgens de methode van Litvak et al.<sup>125</sup>, waarbij ameroidconstrictoren om de basis van de R.descendens anterior (R.desc.ant.) en R.circumflexus (R.circumfl.), hoofdtakken van de A.coronaria sinistra (A.coron.sin.), worden aangebracht. Gebruikt zijn de oorspronkelijke constrictoren volgens Vineberg (constrictor type I), die uit een buisje ameroid bestaan, waaromheen zich een stalen mantel bevindt (fig. 14A). De inwendige diameter van de ameroidbuis bedraagt 3 mm, de uitwendige 6 mm, de lengte van de buis is 5 mm. Door het opnemen van vocht zwelt ameroid op en daar de stalen mantel uitzetting naar buiten toe verhindert, treedt vernauwing van het lumen van de ameroidbuis op.

Het aanbrengen van de constrictoren om de coronairarteriën gebeurde als volgt. De proefdieren worden in narcose gebracht met pentothal®, dat intraveneus wordt toegediend. Er wordt zo veel van het narcoticum gegeven, dat het proefdier gemakkelijk kan worden geïntubeerd. De narcose wordt in stand gehouden met een lachgas-zuurstofmengsel in een verhouding van 2 : 1 met een totale gasstroom van  $6\text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$ . Spierverslapping wordt bereikt door het intraveneus toedienen van succinylcholine. De thorax wordt door een anterolaterale thoracotomie in de 5e linker intercostaalruimte geopend. Vervolgens worden de vetkussens van het pericard losgemaakt en dit geopend door het maken van een lengte-incisie, die evenwijdig aan en ventraal van de N.phrenicus wordt gelegd. De randen van het pericard worden aan de thoraxwand gefixeerd. Om vaatspasme te voorkomen wordt 3 ml van een 1% procainehydrochloride-oplossing ter plaatse van de bifurcatie van de A.coron.sin.

onder het epicard geïnjecteerd. Het epicard wordt daar over een afstand van ongeveer 1.5 cm geïncideerd, waardoor de R.desc.ant. en R.circumfl. over dezelfde afstand kunnen worden vrijgeprepareerd en losgemaakt van de onderlaag. Om ruimte te maken voor de constrictoren worden kleine zijvaatjes ter plaatse dubbel geligeerd met zijde 4-0 en gekliefd. Takken die proximaal ontspringen van de plaats waar de constrictoren zullen worden aangebracht, worden tevens onderbonden met uitzondering van de R.septalis (R.sept.). Hierna worden de constrictoren om de R.desc.ant. en R.circumfl. geschoven.

De A.m.i. wordt vrijgeprepareerd vanaf de 4e intercostaalruimte tot aan de 7e rib en van de begeleidende V.mammaria interna gescheiden. De isolatie van het distale einde wordt pas mogelijk na het klieven van de M.transversus thoracis. Om de vaatwand niet te beschadigen en het optreden van spasme tegen te gaan wordt tijdens het prepareren omzichtig te werk gegaan. De uit het vrijgeprepareerde deel van de A.m.i. ontspringende intercostaalarteriën worden, met uitzondering van de 6e A.intercostalis (A.intercost.), dubbel onderbonden met zijde 4-0 en gekliefd. De A.m.i. wordt bedekt met een gaas, gedrenkt in een 1% procainehydrochloride-oplossing. Hierna worden op de voorwand van de linker ventrikel waar de A.m.i. zal worden geïmplanteerd, 2 oppervlakkige incisies in het myocard gemaakt op een onderlinge afstand van ongeveer 3 cm. Nadat de A.m.i. is gekliefd tussen 2 ligaturen ter hoogte van de 7e rib, wordt de 6e A.intercost. vlak bij de A.m.i. doorsneden. Op deze wijze is een implantaat met vrij uitstromend bloed verkregen. Om bij het implanteren van de A.m.i. in het myocard over zoveel mogelijk openstaande zijtakken te beschikken worden ook de stompen van enkele andere distaal ontspringende intercostaalarteriën vlak op de A.m.i. afgeknipt. Hierna wordt tussen de twee incisies een tunnel in het myocard gemaakt met behulp van een vanaf distaal ingebrachte kromme klem. De klem wordt in de tunnel die op het diepste punt tot ongeveer halverwege de dikte van de spierwand reikt, een paar keer licht gespreid. De A.m.i. wordt dan in de tunnel getrokken en het uiteinde ervan gefixeerd aan een van te voren bij de distale incisie in het myocard gelegde hechting. Compressie met een gaas op de uiteinden van de tunnel is meestal voldoende om hemostase te bereiken. Hierna wordt, zoals is aangegeven door Vineberg, een epicardiëctomie verricht op de voorwand van de linker ventrikel en de pericardiale vetkussens worden op het myocard gehecht. Om kinken van het implantaat te voorkomen wordt de incisie in het pericard zonodig naar craniaal verlengd. De thorax wordt zonder drainage gesloten.

Alle honden van serie A stierven binnen 7 d na de operatie. Het postmortale onderzoek gebeurde als volgt. Allereerst wordt de geïmplanteerde A.m.i. opgespoten. Na het plaatsen van een klem op de basis van de aorta wordt via een in de aorta descendens aange-

brachte canule röntgencontrastmateriaal<sup>(1)</sup> onder een druk van ongeveer 100 mm Hg ingespoten, waardoor de A.m.i. en mediastinale arteriën worden gevuld. Er wordt een dwarse röntgenfoto van de thorax gemaakt met de canule in situ. Hierna worden hart en implantaat *en bloc* uitgenomen en een röntgenfoto<sup>(2)</sup> van het preparaat gemaakt. Na fixatie van het preparaat in een 8% formaline-oplossing worden de volgende bewerkingen uitgevoerd. Het gedeelte van het myocard waarin zich de A.m.i. bevindt, wordt uitgesneden. Van dit stuk van het myocard worden opnieuw röntgenfoto's gemaakt. Vervolgens worden dwarse coupes van de A.m.i. gemaakt, (I) van het deel dat langs de thoraxwand loopt, (II) van het vrijlopende stuk, en van de segmenten (III) proximaal, (IV) halverwege en (V) distaal in de tunnel van het myocard; haematoxyline-eosine kleuring wordt uitgevoerd. Van de coronairarteriën wordt een coupe van het door de constrictor ingeklemde segment gemaakt en een coupe 1 cm distaal van de constrictor. Hierna worden microfoto's van de coupes gemaakt met een vergroting van 20 ×.

Bij de obductie van de 7 honden van serie A bleek dat de A.m.i. in alle gevallen soepel aanvoelde, dat zich geen thrombi in de implantaten bevonden en dat zich geen verbindingen tussen de A.m.i. en de coronairarteriën hadden gevormd. Bij alle honden waren de coronairarteriën sterk vernauwd door de werking van de constrictoren. Bij 6 van de 7 dieren bestond een infarct in de wand van de linker ventrikel. Dat de honden zo kort na de operatie zijn gestorven, komt doordat de ischemie van de wand van de linker ventrikel snel progressief is verlopen. De volgende verklaring lijkt de meest waarschijnlijke. De inwendige diameter van de gebruikte constrictoren was in veel gevallen kleiner geweest dan de uitwendige diameter van de coronairarteriën, waardoor reeds bij het aanbrengen van de constrictor vernauwing van het bloedvat was opgetreden. Doordat de constrictie in de eerste dagen na het aanbrengen van de constrictor het snelst verloopt (zie p. 36), wordt enige dagen na de operatie al een sterke verkleining van het lumen van de coronairarteriën bereikt.

De bevindingen van serie A waren aanleiding om constrictoren te gaan gebruiken met een inwendige diameter die beter aan de uit-

(<sup>1</sup>) Bereiding röntgencontrastmateriaal:

A: I	Bariumsulfaat	900 g
II	Natriumsalicylaat	500 mg
III	Gedemineraliseerd water	600 g
B: IV	Gelatine	35 g
V	Gedemineraliseerd water	300 g

II oplossen in III; I afmengen met de verkregen oplossing: A. IV met V op waterbad verwarmen tot 40°C: B. A en B mengen en 30 min op waterbad verwarmen tot 40°C. Gemiddelde deeltjesgrootte van het bariumsulfaat 1.29 µ.

(<sup>2</sup>) Industriële film, D 7, Gevaert.

wendige diameter van de coronairarteriën is aangepast, zodat minder initiële vernauwing van de coronairarteriën optreedt.

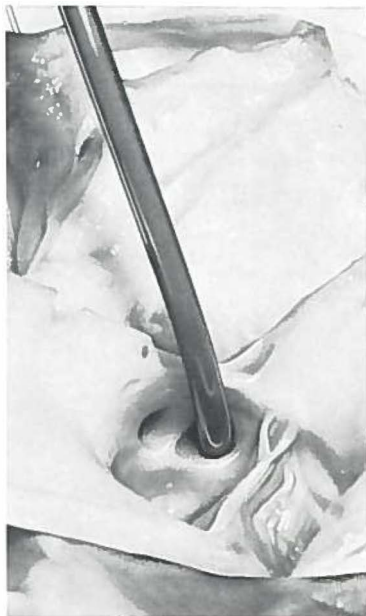
### 3.2 *Serie B; materiaal, methoden en resultaten*

In serie B, bestaande uit experimenten bij 12 honden, werd na het opwekken van myocardischemie de operatie van Vineberg uitgevoerd. Toegepast werden gemodificeerde constrictoren. Een constrictor volgens Vineberg wordt hiertoe uitgeboord tot de gewenste inwendige diameter van de ameroidbuis is verkregen (constrictor type II). In tabel I is het verband te zien tussen de gemeten uitwendige diameter van het bloedvat en de gekozen inwendige diameter van de constrictor. De operatietechniek in serie B was dezelfde als in serie A. Vóór het aanbrengen van de constrictoren is nu echter de uitwendige diameter van de R.desc.ant. en van de R.circumfl. gemeten. Alvorens te meten is gedurende ongeveer 5 min een gaas gedrenkt in 1% procaine-hydrochloride-oplossing op de coronairarterie gelegd. In een aantal experimenten van serie B is een in vivo angiografisch onderzoek verricht naar de mate van constrictie van de coronairarteriën en het bestaan van verbindingen tussen het implantaat en het coronairvatsysteem. De techniek van coronairangiografie en A.m.i.-angiografie werd hierbij gestandaardiseerd.

Voor het in vivo angiografisch onderzoek van het arteriële coronairvatsysteem werden 3 verschillende werkwijzen gevolgd. Deze onderscheiden zich in hoofdzaak in de methode van injectie. Voor de coronairangiografie worden de honden in narcose gebracht door intraveneuze toediening van nembutal® in een dosering van 30 mg per kg lichaamsgewicht. De dieren ademen spontaan met zuurstof verrijkte kamerlucht door een endotracheale canule. Op het moment van injectie van de contrastvloeistof<sup>(1)</sup> wordt overgegaan op beademing met zuivere zuurstof. Tijdens de narcose wordt een ECG geregistreerd. Bij alle angiografieën wordt de passage van de contrastvloeistof door de coronairarteriën vastgelegd op een film met 48 opnamen per s en/of op platen met 3 opnamen per s gedurende de eerste 3 s na het moment van injectie, gevolgd door 1 opname per s gedurende 7 s. De röntgenopnamen worden in dwarse en voor-achterwaartse richting gemaakt. In de beginperiode is aortografie verricht met geïnduceerde bradycardie om wegspoelen van de contrastvloeistof tijdens de systole te voorkomen. Toegepast werd de methode met intrabronchiale hyperpressie volgens Boerema en Blickman<sup>41</sup>. Na het opschuiven van een Ödmancatheter met eindstandige opening via de A.femoralis tot juist boven de sinus aortae (Valsalvae), wordt de intrabronchiale druk verhoogd tot 50 cm H<sub>2</sub>O door compressie van de ballon in het

<sup>(1)</sup> Isopaque® 60%, Nyegaard Co.AS, Oslo.

narcosecircuit. Nadat bradycardie is opgetreden, wordt 20 ml contrastvloeistof met een druk van 2 atm ingespoten. Met deze werkwijze kan een goed inzicht in de doorgankelijkheid van de coronairarteriën worden verkregen. Daar een statisch beeld ontstaat, wordt geen indruk verkregen over de bloedstroom in het coronairvatsysteem. Om deze reden is na enige tijd overgegaan op subselectieve en selectieve injectie in de coronairarteriën. Voor de subselectieve injectie wordt een catheter volgens Sewell<sup>173,174</sup> of volgens Judkins<sup>110</sup> via de A.femoralis opgeschoven tot in de linker of rechter voorste sinus Valsalvae. Als bij een proefinjectie is gebleken, dat een afbeelding van de A.coron.sin. of van de A.coron.d. wordt verkregen, wordt ongeveer 5 ml contrastvloeistof met de hand ingespoten. Voor de selectieve injectie wordt een catheter volgens Sones<sup>181</sup> opgeschoven via de A. axillaris dextra of een catheter volgens Judkins via de A. femoralis. Als bij een proefinjectie is gebleken, dat de catheterpunt in het ostium van de A.coron.sin. of de A.coron.d. is gemanoevrerd, wordt ongeveer 3 ml contrastvloeistof met de hand ingespoten. Toen was gebleken, dat bij selectieve injectie gemakkelijk een ostium van een coronairarterie kan worden geoccludeerd met ventrikelfibrilleren als gevolg (fig. 2), werd verder uitsluitend subselectieve injectie toegepast. Voor het in vivo angiografisch onderzoek van de geïmplanteerde A.m.i. wordt ongeveer 5 ml contrastvloeistof via een door de A.axillaris sinistra opgeschoven catheter ingespoten. De catheter heeft een eindstandige opening en enige zij-openingen vlak



*Fig. 2* Exp. 50, serie B. Ingeklemd catheter volgens Sones in het ostium van de R.desc.ant. Het ostium van de R. circumfl. is naast dat van de R. desc.ant. zichtbaar; de hoofdstam van de A. coron. sin. is niet aangelegd. Obductiepreparaat van de basis van de aorta.

Tabel I    Overzicht van inleidende experimenten over de operatie volgens Vinei  
(serie B)

Exp.	Coronairarterie <sup>(1)</sup> 2 $R^v$ (mm)		Constrictor <sup>(2)</sup> 2 $r^c$ (mm)		Afloop p.o. <sup>(3)</sup> (d)		A.m.i.-angiogram in vivo	
	R.desc.ant.	R.circumfl.	type I	type II	dood	gedood	p.o. <sup>(3)</sup> (d)	open an
41	4.0			3.5	6			
		4.5		3.5				
47	4.0			3.3	8			
		4.5		4.0				
39	3.5		3.0		31			
		4.0		3.5				
49	4.0			3.5	42			
		4.5		3.7				
53	3.0		3.0		42			
		3.5	3.0					
51	3.0		3.0		49			
		4.0		3.5				
43	4.0			3.5	90			
		4.0		3.5				
45	3.5			3.3		303	124	+
		3.5		3.3			293	+
42	5.0			4.0		361	113	—
		4.5		4.0			314	—
50	4.5			3.7	434		60	—
		3.0		3.5			434	—
48	3.0			2.5	850		103	+
		3.5		3.3			300	+
30	3.0		3.0		1713		120	+
		3.5	3.0				335	+
							1713	+

<sup>(1)</sup>  $R^v$  = uitwendige straal coronairarterie.

<sup>(2)</sup>  $r^c$  = inwendige straal constrictor.

<sup>(3)</sup> p.o. = post operationem.



A.m.i.-angiogram post mortem		A.m.i.-vernauwing in coupe II-V <sup>(4)</sup>				Coronairarterie- vernauwing <sup>(5)</sup>	
open	anast.	II	III	IV	V	R.desc.ant. +	R.circumfl.
+	—	0	0	0	0		+
+	—	0	0	0	0		+
+	+	1	3	3	3		+
+	+	1	2	3			+
+	+	0	1	2	2		+
+	+	0					+
+	+	0	1	2	3		+
+	+	1	1	1	1		—
+	+		1	2	2		—
+	+	0	2	3	3		—
+	+	0	1	1	1		+
+	+	0	1	2	1		+

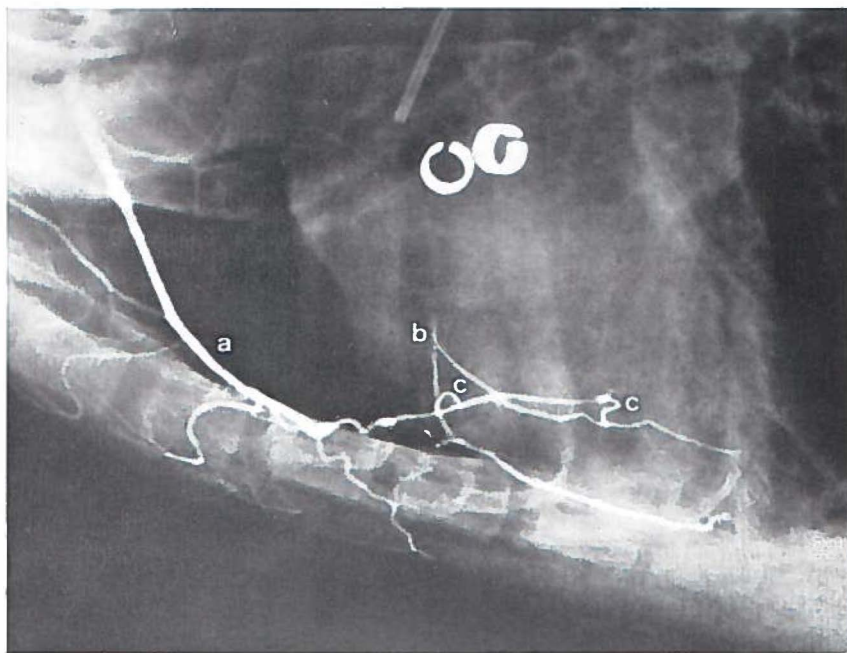
De doorsnede van de A.m.i. in de coupes II-V is op het oog geschat in vergelijking de doorsnede van de A.m.i. in coupe I; (0) geen, (1) geringe, (2) matige en (3) sterke vernauwing.

De som van de doorsneden van de R.desc.ant. en de R.circumfl., ter plaatse van de strictoren, is op het oog geschat in vergelijking tot de som van de doorsneden van de vaten, 1 cm distaal van de constrictoren; (—) geringe en (+) sterke vernauwing.

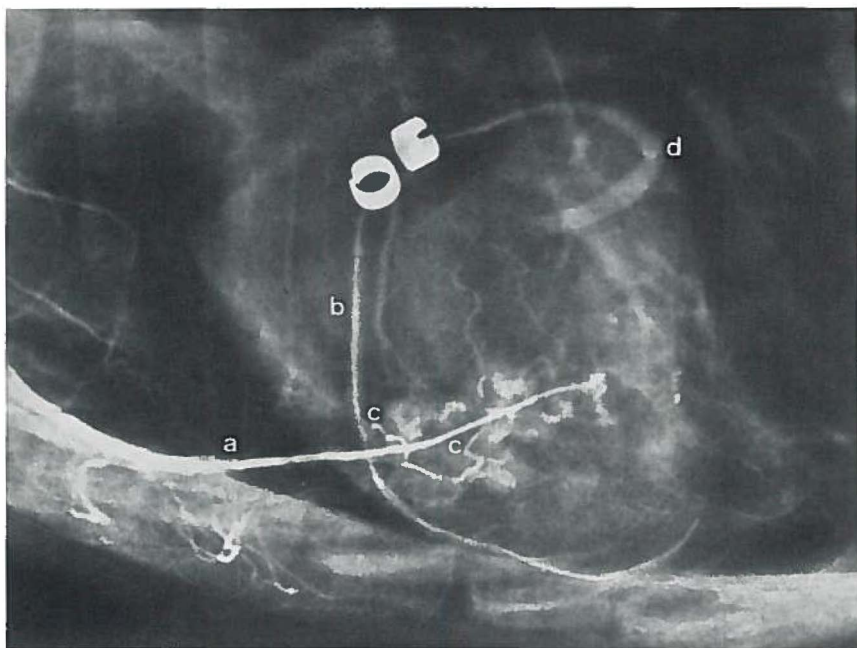
voor de punt. De punt van de catheter wordt voor het ostium van de A.m.i. gelegd. Er wordt geen selectieve injectie uitgevoerd om het nauwe ostium van de A.m.i. niet af te sluiten.

De resultaten van serie B zijn beter dan van serie A (zie tabel I). Slechts 2 honden stierven ongeveer 1 week na de operatie en 5 honden in de periode van 1 tot 3 maanden na de operatie. De overige 5 bleven langdurig in leven. Alleen bij deze 5 dieren is het proces van vernauwing van de coronairarteriën en het beloop van de revascularisatie met behulp van angiografie in vivo bestudeerd. Bij 3 van hen werden verbindingen aangetoond tussen de A.m.i. en het coronairvatsysteem. In 2 gevallen (exp. 48 en 30) waren de verbindingen bij herhaling aantoonbaar (fig. 3 en 4) en bleken de coronairarteriën geheel te zijn afgesloten. Bij één hond (exp. 45) kon 124 d na de operatie afvloed van bloed uit de A.m.i. via verbindingen met de coronairarteriën worden aangetoond. Op een 2e angiogram bij deze hond, 293 d na operatie, was dit niet meer het geval. In dit experiment was de vernauwing van de coronairarteriën door de constrictoren gering.

Bij alle 12 honden van serie B was op het postmortale angiogram



*Fig. 3* Exp. 48, serie B. In vivo angiogram van de A.m.i., 300 d na implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard. Subselectieve injectie met de hand juist voor het ostium van de A.m.i., 5 ml isopaque® 60%, dwarse opname. Gemarkeerd zijn (a) de A.m.i., (b) de R.desc.ant. en (c) de verbindingen tussen de A.m.i. en het vertakkingsgebied van de R.desc.ant.

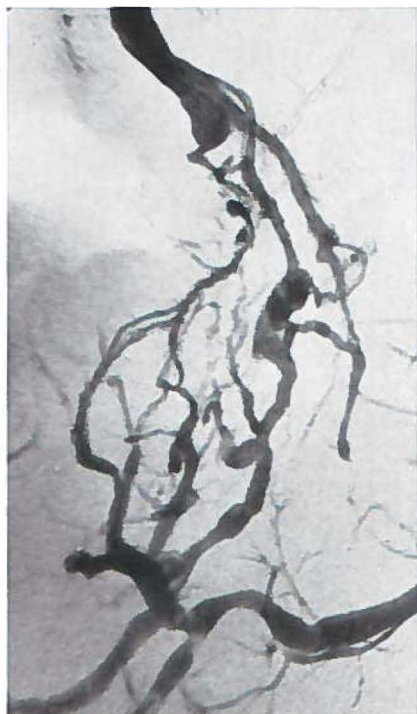


*Fig. 4* Exp. 30, serie B. In vivo angiogram van de A.m.i., 335 d na implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard. Gemarkeerd is (d) de sinus coronarius. Zie voor verdere verklaring fig. 3.

te zien, dat de A.m.i. open was tot in het myocard. Reeds vanaf 31 d na de operatie waren arterio-arteriële verbindingen aantoonbaar tussen de A.m.i. en de coronairarteriën. Er zijn 4 soorten verbindingen gevonden, uitgaande van: het geligeerde einde van de A.m.i., een geligeerde zijtak van de A.m.i., een ongeligeerde zijtak van de A.m.i. en de vasa vasorum van de A.m.i. (fig. 5). Op röntgenfoto's van dwarse coupes van het de tunnel omgevende weefsel blijken de anastomosen concentrisch om het implantaat te liggen (fig. 6).

Van de bij het postmortale routine-onderzoek verkregen gegevens zijn de volgende vermeldenswaard. Bij de vroeg gestorven honden (exp. 41 en 47) bestond een groot hematoom in het myocard rondom de geïmplanteerde A.m.i. (fig. 7). Meer dan 1 maand na de operatie wordt fibrose rondom het implantaat gevonden, die zich tot aan het endocard kan uitbreiden (fig. 8). Kalkneerslagen rondom de A.m.i. zijn gevonden na meer dan 3 maanden na de operatie. In fig. 9 is afgebeeld een microfoto van de A.m.i. en omgeving in het proximale deel van de tunnel. De A.m.i. was ruim 4 jaar tevoren in het ischemische myocard geïmplanteerd. Bij microscopisch onderzoek van de coronairarteriën was te zien, dat in 9 van de 12 gevallen de R.desc.ant.

A



B

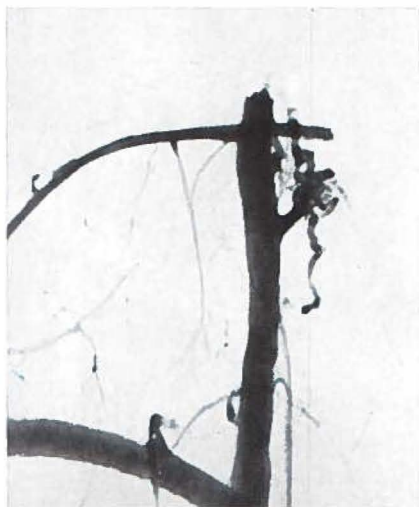


Fig. 5

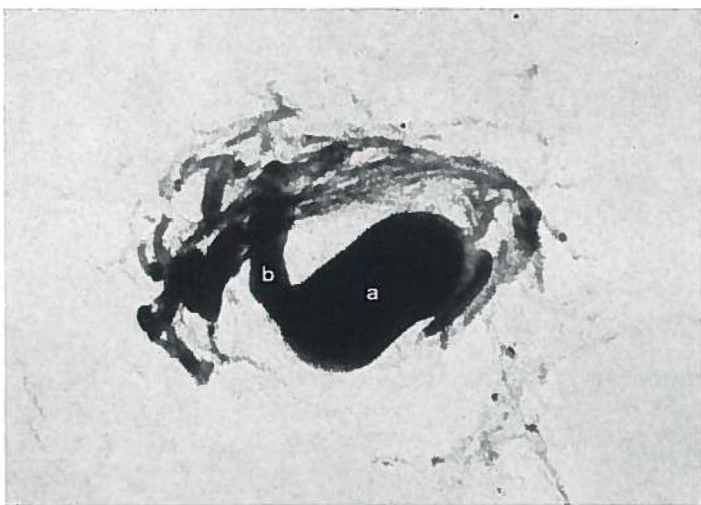
C



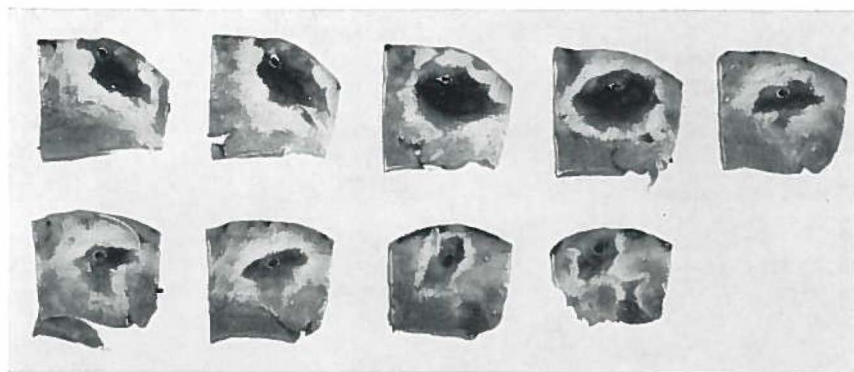
D



← *Fig. 5* Overzicht van de vertakkingswijze van de A.m.i., die in het ischemische myocard is geïmplanteerd; postmortale angiogrammen. A. Exp. 48, serie B, 850 d na operatie, vertakkingen uitgaande van het einde van de A.m.i. B. Exp. 39, serie B, 31 d na operatie, vertakkingen uitgaande van een geligeerde zijtak van de A.m.i. C. Exp. 51, serie B, 49 d na operatie, vertakkingen uitgaande van een ongeligeerde zijtak van de A.m.i. D. Exp. 50, serie B, 434 d na operatie, vertakkingen uitgaande van de vasa vasorum van de A.m.i.



*Fig. 6* Exp. 43, serie B. Röntgenfoto van de tunnel en omgeving na postmortale angiografie van de A.m.i. De A.m.i. was geïmplanteerd in het ischemische myocard. Met (a) is de A.m.i., met (b) een ongeligeerde zijtak van de A.m.i. aangegeven.

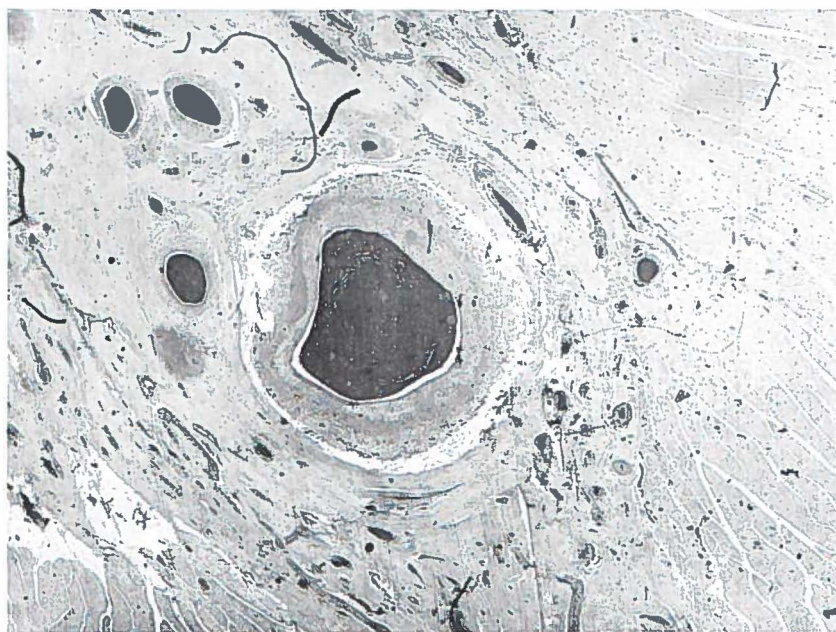


*Fig. 7* Exp. 41, serie B. Dwarse coupe van de tunnel en omgeving, 6 d na implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard. Hematoom rondom de A.m.i.





*Fig. 8* Exp. 42, serie B. Dwarse coupe van de tunnel en omgeving, 361 d na implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard. Fibrose rondom de A.m.i., zich tot aan het endocard uitbreidend.



*Fig. 9* Exp. 30, serie B. Dwarse coupe van de tunnel en omgeving, 1713 d na implantatie van de A.m.i. in het ischemische myocard. Goed doorgankelijk lumen. De A.m.i. is opgespoten met röntgencontrastmateriaal (vergelijk fig. 6). Hematoxyline-eosine kleuring. Microfoto, vergroting 20 $\times$ .

en de R.circumfl. in ernstige mate waren vernauwd als gevolg van de werking van de constrictoren. Bij 3 honden was de op het oog geschatte vernauwing gering.

### 3.3. *Discussie*

In serie B konden 3 dieren met langdurig functionerende implantaten worden verkregen. Dat via de implantaten van deze honden die bij angiografie goede afvloed van contrastmiddel vertoonden, inderdaad levend myocardweefsel werd geperfundeerd, wordt aannemelijk gemaakt door de volgende bevinding. In exp. 30 trad 4 jaar na de operatie tijdens angiografie van de A.m.i. ventrikelfibrilleren op. Een dergelijke ervaring hadden MacNally en Benchimol <sup>129</sup> en Bigelow et al.<sup>30</sup>.

Het feit dat slechts 3 van de 12 operaties tot het gestelde doel hebben geleid, kan zijn verklaring vinden in het volgende. Zoals uit tabel I blijkt, zijn in serie B 7 honden binnen 3 maanden na de operatie gestorven. Op de postmortale angiogrammen is in 5 van deze gevallen te zien, dat zich nog maar kleine verbindingen tussen de A.m.i. en het coronairvatsysteem hadden gevormd. Het is niet aannemelijk dat er een grote bloedstroom door deze vaten heeft bestaan. De honden zijn waarschijnlijk gestorven als gevolg van een ernstige myocardischemie door coronairvatvernaauwing, voordat de A.m.i. aan de bloedvoorziening van het myocard kon bijdragen. Van de langdurig overlevende dieren bleken 2 een matige vernaauwing van de coronairarteriën te hebben. Deze dieren zijn in leven gebleven, doordat de myocardischemie te gering was.

Voor het ontwikkelen van een functionerend implantaat is het waarschijnlijk belangrijk hoe snel de vermindering van de bloedstroom door de coronairarteriën verloopt en hoe groot de uiteindelijk bereikte vermindering is. Door het gebruik van de constrictoren type II is althans bereikt, dat de mortaliteit in serie B geringer is dan in serie A. Een nadeel van de constrictoren type II is echter, dat de constrictiecapaciteit kleiner is dan van de constrictoren type I, daar door het uitboren ameroid verloren gaat. Gezocht zal moeten worden naar een constrictor, die kan worden aangebracht zonder enige initiële vernaauwing van de coronairarterie te veroorzaken en daarbij een voldoende constrictiecapaciteit behoudt.

Samenvattend kan worden gesteld, dat de chirurgische techniek van de operatie van Vineberg niet het struikelblok vormt in het verkrijgen van een functionerend A.m.i.-implantaat. Het probleem dat moet worden opgelost, betreft het opwekken van een adequate myocardischemie op een gestandaardiseerde wijze. In het volgende hoofdstuk worden de gegevens die hiervoor bekend moeten zijn, besproken. In hoofdstuk 5 wordt beschreven hoe, gebruik makend van deze gegevens, de gewenste graad van myocardischemie kan worden opgewekt.

# Fundamentele onderzoeken voorafgaand aan het gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie

*Hoofdstuk 4*

## 4.1 *Inleiding*

Voor het gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie, door constrictie van coronairarteriën, is kennis vereist van de anatomie van het coronairvatsysteem van het gekozen proefdier. Verder zal moeten worden gedefinieerd welke graad van ischemie wordt gewenst en hoe deze tot stand kan worden gebracht. Om te kunnen bepalen wanneer het ECG de afspiegeling is van een pathologische toestand is kennis van het normale ECG van het proefdier noodzakelijk. Tenslotte zal een gestandaardiseerd patholoog-anatomisch onderzoek moeten worden ontwikkeld om de in vivo resultaten te kunnen duiden. In dit hoofdstuk zullen deze aspecten van het onderzoek achtereenvolgens ter sprake komen.

De anatomie van het coronairvatsysteem van de hond wijkt in enkele opzichten af van die van de mens. Bij de hond bestaat altijd een links-dominant systeem, wat wil zeggen dat de A.coron.sin. bijdraagt tot de bloedvoorziening van de achterwand van de rechter ventrikel. Bij de mens bestaat in ongeveer 75% van de gevallen een rechts-dominant systeem, wat wil zeggen dat de A.coron.d. bijdraagt tot de bloedvoorziening van de achterwand van de linker ventrikel <sup>48,75,169,183</sup>. In de tweede plaats wordt bij de hond het ventrikelseptum gevasculariseerd door een grote en een aantal zeer kleine Rr.septales; bij de mens bestaat een aantal Rr.septales van ongeveer even groot kaliber. Over de verschillen in ontwikkeling van de intercoronaire anastomosen bij mens en hond bestaan geen eensluidende gegevens <sup>165</sup>.

Op grond van het voorgaande kan men stellen dat bevindingen bij de hond, na het vernauwen van coronairarteriën, niet zonder meer gelden voor de mens <sup>40</sup>. Met het hier beschreven onderzoek wordt echter beoogd een model te verkrijgen, waarin de bij de mens bestaande myocardischemie zo dicht mogelijk wordt benaderd. Bij welk proefdier en op welke wijze de myocardischemie wordt opgewekt doet niet ter zake, mits rekening wordt gehouden met de specifieke anatomie van het coronairvatsysteem van het proefdier. Uitsluitend uit praktische overwegingen is de hond als proefdier gekozen.



## 4.2 Anatomie van het coronairvatsysteem van de hond

### 4.2.1 Inleiding

Over de topografische anatomie van de coronairarteriën van de hond zijn veel publicaties verschenen <sup>27,34,43,52,57,67,89,106,114,139,141,142,146,151,183,193,227</sup>. Uit de aorta ontspringen twee coronairarteriën, de A. coronaria dextra (A.coron.d.) en de A. coronaria sinistra (A.coron.sin.). De A.coron.d. is de kortste van de twee coronairarteriën en heeft het kleinste kaliber. Hij ontspringt op de grens van de laterale wand van de rechter voorste sinus aortae (Valsalvae), ongeveer halverwege tussen de commissuren aan weerszijden van het bij de sinus behorende klepblad en loopt vervolgens in de rechter atrioventriculaire groeve, ingebed in subepicardiaal vet. In zijn proximale beloop is de arterie bedekt door het rechter hartoor. De hoofdstam is te onderscheiden tot vlak voor de sulcus interventricularis (longitudinalis) posterior. De sulcus wordt door de arterie nooit bereikt. De zijtakken van de arterie zijn te onderscheiden in atriële en ventriculaire takken. Van de atriële zijtakken is de belangrijkste de R.atrialis dexter posterior (R.atr.d.post.), die het rechter hartoor, het atriumseptum en het gebied van de sinusknop verzorgt. Er zijn 4-10 ventriculaire zijtakken. De zijtakken die de voorwand van de rechter ventrikel verzorgen worden anterolaterale, die de achterwand verzorgen posterolaterale takken genoemd. Meestal bestaat er een R.coni pulmonalis dexter (R.coni pulm.d.) die uit het begin van de A.coron.d. ontspringt. De rand van de rechter ventrikelwand wordt van bloed voorzien door het linker coronairvatsysteem.

De A.coron.sin. ontspringt op de grens van de laterale wand van de linker voorste sinus aortae (Valsalvae), ongeveer halverwege tussen de commissuren aan weerszijden van het bij de sinus behorende klepblad. De A.coron.sin. splitst zich in de R.descendens anterior (R. desc.ant.), de R.circumflexus (R.circumfl.) en de R.septalis (R.sept.). De hoofdstam is zeer kort of zelfs afwezig, in welk geval de twee grootste takken van de A.coron.sin., de R.desc.ant. en de R.circumfl., rechtstreeks uit de aorta ontspringen.

De hoofdstam van de R.desc.ant. loopt in de sulcus interventricularis (longitudinalis) anterior, soms zelfs langs de apex tot in de sulcus longitudinalis posterior. De zijtakken van de R.desc.ant. zijn te onderscheiden in rechter en linker ventriculaire takken. Er zijn 3-5 kleine zijtakken voor de rechter ventrikel. Een van de eerste hiervan is de R.coni pulmonalis sinister (R.coni pulm.sin.), die uit het begin van de R.desc.ant. ontspringt. De overige zijtakken voorzien een smalle band van de voorwand van de rechter ventrikel, grenzend aan de sulcus longitudinalis anterior. Er zijn 3-7 zijtakken voor de linker ventrikel, die onder een scherpe hoek uit de R.desc.ant. ontspringen. De zijtakken die het aan de sulcus longitudinalis anterior grenzende gedeelte

van de linker ventrikelwand en een gedeelte van de apex verzorgen, worden anterolaterale takken genoemd. De eerste grote anterolaterale tak wordt R.diagonalis (R.diagon.) genoemd. Naast de ventriculaire zijtakken geeft de R. desc.ant. nog 10-20 Rr.septales af, die een smalle strook van het ventrikelseptum van bloed voorzien.

De hoofdstam van de R.circumfl., aanvankelijk bedekt door het linker hartoor, loopt in de linker atrioventriculaire groeve, door subepi-cardiaal vet omgeven tot aan de sulcus longitudinalis posterior. De zijtakken van de R.circumfl. zijn te onderscheiden in atriële en ventriculaire takken. Van de atriële zijtakken is de belangrijkste de R. atrialis sinister anterior (R. atr. sin. ant.), die de voor- en bovenwand van het linker atrium en in de meeste gevallen ook, samen met de R. atr. d. post., het gebied van de sinusknop van bloed voorziet. Er zijn 4-10 ventriculaire zijtakken die onder een vrijwel rechte hoek uit de R.circumfl. ontspringen. De zijtakken die de voorwand van de linker ventrikel verzorgen worden anterolaterale, die de achterwand verzorgen posterolaterale takken genoemd. Twee zijtakken van de R.circumfl. nemen een bijzondere plaats in, de R. marginalis (R. margin.) en de R. descendens posterior (R. desc. post.). De eerstgenoemde tak voorziet het gebied van de margo obtusus van bloed en bereikt meestal de apex. De R. desc. post. loopt in de sulcus longitudinalis posterior eveneens tot vlak bij de apex. Door deze arterie worden verzorgd een gedeelte van de achterwand van de linker ventrikel, een gedeelte van de achterwand van de rechter ventrikel en een smalle strook van het ventrikelseptum.

De hoofdstam van de R.sept. ontspringt veelal direct uit de A. coron. sin., maar in een niet te verwaarlozen aantal gevallen uit de R. desc. ant. en zelden uit de R. circumfl. of rechtstreeks uit de aorta. De arterie loopt in apicodorsale richting. Het eerste gedeelte van de arterie ligt subendocardiaal aan de rechter zijde van het septum, het tweede gedeelte dringt door in het septum. Er wordt in het algemeen halverwege het beloop een tak naar voren afgegeven. De R.sept. verzorgt het centrale gedeelte van het ventrikelseptum.

Het veneuze en het arteriële coronairvatsysteem tonen in hun beloop grote overeenkomst. Aan de oppervlakte van het hart wordt een arterie meermal door twee venen begeleid. Het verzorgingsgebied van de A. coron. sin. wordt in hoofdzaak gedraineerd door de V. cordis magna (V. cord. magn.). Deze vene is als hoofdstam te herkennen in de sulcus longitudinalis anterior, vervolgt zijn beloop in de atrioventriculaire groeve naast de R. circumfl. en eindigt in de sinus coronarius. De V. cordis parva (V. cord. parv.) draineert in hoofdzaak het verzorgingsgebied van de A. coron. d. De V. cord. parv. ligt in de atrioventriculaire groeve naast de A. coron. d. en mondt eveneens uit in de sinus coronarius. Een gedeelte van het veneuze bloed bereikt het

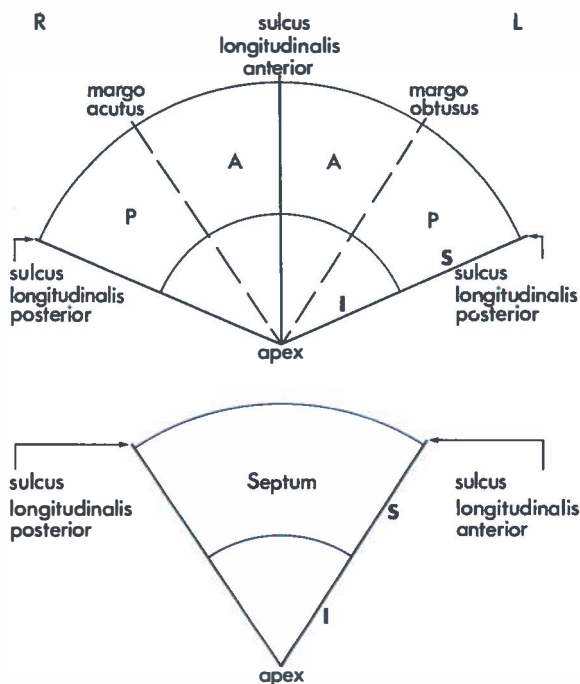
rechter atrium niet via de sinus coronarius, maar via talrijke kleine Vv.cordis anteriores (Vv.cord.ant.)<sup>88</sup>.

Subepicardiaal zijn talrijke arterio-arteriële anastomosen, begeleid door veno-veneuze anastomosen, macroscopisch zichtbaar. De arterio-arteriële verbindingen komen voor tussen de A.coron.d. en de R.desc.ant., tussen de R.desc.ant. en de R.circumfl. en tussen de takken van de R.circumfl.<sup>137,153</sup>. De subepicardiale arteriën en venen geven takken af voor de hartspier, die loodrecht staan op het ventrikeloppervlak.

Tot het microvasculaire bed wordt gerekend het gebied van de capillairen, de onmiddellijk aan de capillairen voorafgaande arteriolen en de onmiddellijk erop volgende venulen<sup>230</sup>. Naast de capillairen die een plexus vormen, komen in het hart sinusoïden voor<sup>224</sup>. De sinusoïden die in nauw contact staan met de hartspiervezels, hebben een wand die bestaat uit endotheelcellen en een lumen waarvan de diameter tussen 50-250  $\mu$  varieert. Er zijn talrijke arterio-arteriële, veno-veneuze en arterioveneuze anastomosen<sup>89</sup>. Een bijzondere plaats wordt ingenomen door verbindingen tussen het microvasculaire bed en het lumen van het hart. Arteriolo-luminale verbindingen worden Aa. cordis minimae (vaten van de Vieussens), venulo-luminale verbindingen Vv.cordis minimae (vaten van Thebesius) genoemd<sup>87,188,194,223,226</sup>. Ook de sinusoïden die met alle genoemde elementen en onderling anastomoserend, hebben directe verbindingen met het lumen van het hart<sup>153</sup>.

#### 4.2.2 Eigen waarnemingen

Voor het standaardiseren van myocardischemie is van het coronairvatsysteem een meer gedetailleerde kennis noodzakelijk dan in de vorige paragraaf is beschreven, in het bijzonder van het aantal takken van de R.desc.ant. en de R.circumfl. en van het aantal subepicardiale anastomosen in het gebied van de linker ventrikel. Bovendien is het nuttig om over een schema te beschikken, waarin de bij de operatie verkregen gegevens op eenvoudige wijze kunnen worden vastgelegd. Het bekende schema van Spalteholz<sup>183</sup> is hiervoor te ingewikkeld. Een modificatie ervan die goed bruikbaar bleek, is weergegeven in fig. 10. Alle ventriculaire coronairarteriën kunnen hier in worden getekend. De ventrikels zijn opengesneden langs de sulcus longitudinalis posterior als meridiaan en vervolgens in een plat vlak uitgeslagen. De linker en de rechter ventrikel worden even groot afgebeeld, respectievelijk door de margo obtusus en de margo acutus in tweeën gedeeld. In dit schema is voor het septum geen plaats. Het wordt daarom als apart cirkelsegment afgebeeld. Met enkele factoren is in dit schema geen rekening gehouden. De apex van het hart is niet de punt van een kegel maar een gedeelte van een min of meer bolvormig orgaan. De apex wordt niet gevormd door de rechter en de



*Fig. 10* Schema van de anatomie van de ventrikels bij de hond. R = rechts; L = links; A = anterior, voorwand; P = posterior, achterwand; S = superior; I = inferior.

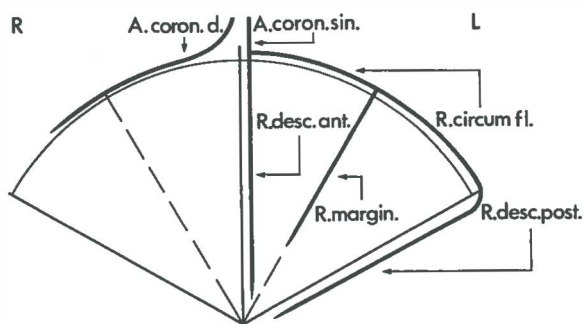
linker ventrikel samen, maar door de linker ventrikel alleen. De voorwand en de achterwand van de linker ventrikel lopen evenals het septum niet zo spits naar de apex toe als het schema suggereert. Tenslotte zijn de rechter en de linker ventrikel in werkelijkheid niet even groot. Voor gebruik bij operatie is het schema echter voldoende nauwkeurig.

Voor het verkrijgen van de gewenste, meer gedetailleerde kennis van het coronairvatsysteem werd bij 50 bastaardhonden een in vivo onderzoek verricht. Na een linkszijdige thoracotomie wordt hiertoe het pericard geopend (zie p. 13). Op deze wijze kan een goed overzicht van de linker zijde van het hart worden verkregen. Voor inspectie van de rechter zijde en de facies diaphragmatica moet het hart worden geluxeed.

Bij de beschrijving van het subepicardiale coronairvatsysteem wordt onderscheid gemaakt tussen primaire, secundaire en tertiaire takken. Tot de primaire takken worden gerekend de R.desc.ant., de R.circumfl., de R.sept. en de zijtakken van de A.coron.d. Arteriën die uit primaire takken ontspringen, worden secundaire takken genoemd. Voorbeelden van secundaire takken zijn de R. margin. en de

R.desc.post. Arteriën die uit secundaire takken ontspringen, worden tertiaire takken genoemd. De takken zijn tijdens operatie met het blote oog goed waar te nemen evenals de plaatsen waarop zij met elkaar anastomoseran, welke voor dit onderzoek in het bijzonder van belang zijn. Op de plaats van de anastomose heeft de tak zijn kleinste kaliber bereikt. Op functionele gronden heeft het betekenis de verbindingen tussen het vertakkingsgebied van de R.desc.ant. en dat van de R.circumfl. te onderscheiden van verbindingen binnen het vertakkingsgebied van een van beide vaten. De eerstgenoemde verbindingen worden intercoronaire, de laatstgenoemde in de literatuur intracoronaire anastomosen genoemd.

Bij de onderzochte hondharten zijn de primaire, secundaire en tertiaire takken in het gebied van de linker ventrikel geteld en is de lokalisatie ervan bepaald. Het blijkt dat in alle gevallen een grondpatroon, zoals weergegeven in fig. 11, aanwezig is. Niet constant



*Fig. 11* Grondpatroon van het arteriële coronairvatsysteem van de ventrikels bij de hond.

daarentegen is de uitbreiding van de overige takken. In tabel II is een samenvatting gegeven van de bevindingen bij 50 harten, waarbij de secundaire en tertiaire takken naar lokalisatie zijn gegroepeerd. Fig. 12 geeft een schema van het totale vertakkingspatroon, zoals dat door middeling van de gegevens is verkregen. Op verschillende niveaus komen anastomosen voor. Ze zijn aanwezig tussen secundaire takken onderling, tussen secundaire en tertiaire takken en tussen tertiaire takken onderling. Uit tabel II is een indruk te verkrijgen over de verdeling van het aantal inter- en intracoronaire anastomosen in het gebied van de linker ventrikel. De 3 plaatsen waar de intercoronaire anastomosen gemiddeld het meest voorkomen, zijn in fig. 12 aangegeven. Onder het in tabel II genoemde intercoronaire anastomoseringspercentage wordt verstaan de verhouding tussen het aantal intercoronaire anastomosen en het aantal secundaire en tertiaire takken in het vertakkingsgebied van een primaire tak.

Tabel II Overzicht van het arteriële coronairvatsysteem in het gebied van de linker ventrikel bij 50 hondeharten.

Vertakkingsgebied	Aantal secundaire en tertiaire takken	Aantal anastomosen		Anastomoseringspercentage	
		inter-coron.	intra-coron.	inter-coron.	intra-coron.
<i>R.desc.ant.</i>	365	174	4	48	1
Rr.anterolat.	315	124	4		
R.termin. <sup>(1)</sup>	50	50	0		
<i>R.circumfl.</i>	511	174	33	34	6
Rr.anterolat.	102	9	7		
R.margin.	194	91	15		
Rr.posterolat.	98	2	7		
R.desc.post.	117	72	4		

(<sup>1</sup>) Na afgifte van de laatste R.anterolat. wordt de R.desc.ant. R. terminalis (R.termin.) genoemd. De R.termin. wordt tot de secundaire takken gerekend.

De functionele betekenis van dit percentage is groot. Immers, bij het bestaan van een hoog anastomoseringspercentage zal het proximaal vernauwen van een primaire tak, in de verwachting daarmee ischemie op te wekken, vaak niet tot het gewenste resultaat leiden. Er zijn dan relatief veel anastomosen aanwezig, die zich tot functionerende collateralen kunnen ontwikkelen en het ontstaan van myocardischemie tegengaan.

Het gemiddelde anastomoseringspercentage in het vertakkingsgebied van de R.desc.ant. is groter dan in dat van de R.circumfl. (zie tabel II). Op grond van het bovenstaande heeft deze bevinding consequenties voor het kunstmatig opwekken van ischemie in de wand

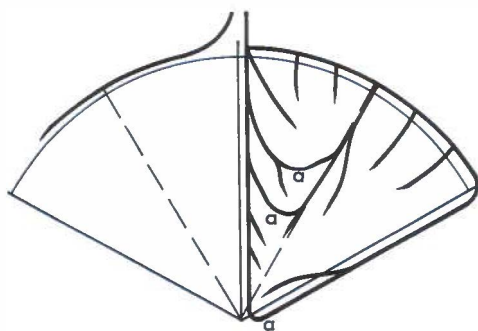


Fig. 12 Vertakkings- en anastomoseringspatroon van het arteriële coronairvatsysteem van de ventrikels bij de hond. Getekend is het gemiddelde van de bevindingen bij 50 hondeharten tijdens operatie. a = plaats van intercoronaire anastomose.

van de linker ventrikel. Langzame afsluiting van de R.desc.ant. hoeft niet tot ischemie van de voorwand van de linker ventrikel te leiden, doordat deze door een groot percentage intercoronaire anastomosen tegen het effect van de afsluiting wordt beschermd. Daarentegen zal langzame afsluiting van de R.circumfl. gemakkelijk tot ischemie van de ventrikelwand leiden, met name van de achterwand, doordat deze in mindere mate dan de voorwand door potentiële collateralen wordt beschermd. Wel zijn in het vertakkingsgebied van de R.circumfl. procentueel meer intracorporaire anastomosen aanwezig dan in dat van de R.desc.ant. (zie tabel II), maar deze vaten kunnen bij proximale afsluiting van de R.circumfl. geen beschermende invloed uitoefenen. De variatie van de genoemde intercoronaire anastomoseringspercentages is zeer groot. Zo zijn bijvoorbeeld in het vertakkingsgebied van de R.desc.ant. als uiterste waarden gevonden 13 takken met 1 anastomose en 6 takken met 4 anastomosen (fig. 13). De beschreven anatomische verhoudingen maken dat het gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie bij de hond door het zonder meer vernauwen van een bepaalde coronairarterie, niet mogelijk is. Slechts met een methode waarbij rekening wordt gehouden met het individuele vertakkingspatroon en anastomoseringspercentage van de coronairarteriën, kan het gestelde doel worden bereikt.

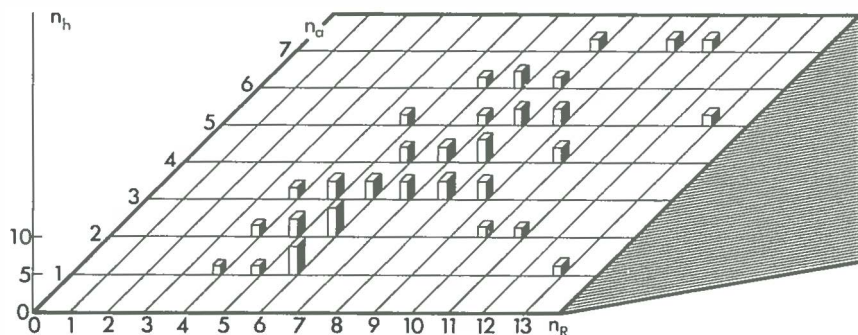


Fig. 13 Relatie tussen het aantal secundaire en tertiaire takken en het aantal intercoronaire anastomosen in het vertakkingsgebied van de R.desc.ant. Weergegeven zijn de bevindingen bij 50 honden tijdens operatie.  $n_R$  = aantal secundaire en tertiaire takken;  $n_a$  = aantal intercoronaire anastomosen;  $n_h$  = aantal honden.

### 4.3 Belemmering van de bloedstroom in de coronairarteriën

#### 4.3.1 Inleiding

Wanneer de bloedstroom in een coronairarterie wordt belemmerd, ontvangt het myocard distaal van de obstructie te weinig bloed. Deze toestand wordt ischemie genoemd. Een geringe ischemie leidt in het



algemeen niet tot aantoonbare anatomische of functionele afwijkingen. Bij ernstige ischemie daarentegen kan de vraag naar zuurstofrijk bloed in het ischemische myocard het aanbod te boven gaan. In navolging van Friedberg <sup>74</sup> zou men deze toestand chronische potentiële hypoxie kunnen noemen. Wanneer zich een goede collaterale circulatie ontwikkelt, kan het ernstigste gevolg, een myocardinfarct, veelal worden voorkomen.

Voor het beoordelen van de waarde van een revascularisatie-operatie is het gewenst uit te gaan van de boven beschreven toestand van chronische potentiële hypoxie. Er moet echter rekening mee worden gehouden dat in deze labiele situatie bij het proefdier alsnog een infarct kan ontstaan of acute hartdood kan optreden door ventrikel-fibrilleren.

Voor het induceren van chronische potentiële hypoxie in het hondehart is uiteraard acute verstoring van het evenwicht tussen vraag en aanbod van zuurstofrijk bloed, door ligeren van een coronairarterie <sup>26</sup> of opwekken van trombose <sup>178</sup>, niet gewenst, daar dit tot het ontstaan van een myocardinfarct leidt. Sewell trachtte het doel te bereiken door partiële ligering van een primaire tak van de A. coron.sin. <sup>178</sup>. Door het acute karakter van de ingreep kan echter ook in dit geval de collaterale circulatie niet snel genoeg tot ontwikkeling komen. Betere resultaten worden dan ook bereikt wanneer niet een plotselinge, maar een progressief toenemende belemmering van de bloedstroom wordt toegepast. Sewell, Vineberg en anderen <sup>55,128</sup> maakten hiertoe gebruik van de hygroskopische eigenschappen van de kunststof ameroid. Sewell modificeerde zijn oorspronkelijke methode en bevestigde een staafje van ameroid op een coronairarterie met behulp van koperdraad <sup>178</sup>. Door het opnemen van water zwelt het ameroid langzaam op en wordt de coronairarterie geleidelijk dichtgedrukt. Bezwaren van de methode zijn de moeilijke techniek van het aanbrengen van het ameroidstaafje en het feit dat het gewenste kaliber van het staafje slechts grofweg kan worden geschat. Vineberg ontwikkelde de in hoofdstuk 3 beschreven ameroidconstrictor <sup>125</sup>. De constrictor bestaat uit een buisje van ameroid, dat in een stalen mantel is gevat. Het lumen van de ameroidbuis wordt na het aanbrengen van de constrictor om het coronairvat kleiner en het bloedvat wordt langzaam dichtgedrukt. Ofschoon met deze methode goede resultaten worden bereikt, is gebleken, zoals beschreven is in hoofdstuk 3, dat de oorspronkelijke constrictoren moesten worden gewijzigd om initiële vernauwing van de coronairarterie te voorkomen.

Bij de beantwoording van de vraag of de operatie tot het gestelde doel heeft geleid, levert uitsluitend de groep van proefdieren die na het aanbrengen van de constrictoren geruime tijd blijven leven, problemen op. De vraag rijst of een proefdier van deze groep in leven blijft doordat de ischemie juist wordt gecompenseerd door een colla-

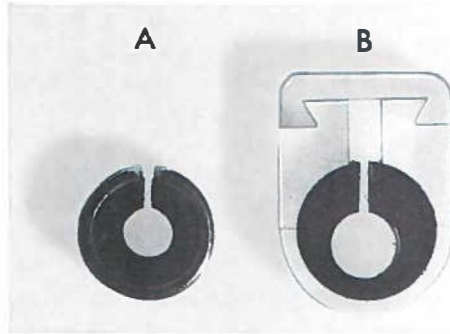


terale circulatie in het coronairvatsysteem of doordat de opgewekte ischemie te gering is. Een antwoord op deze vraag kan op directe wijze alleen worden verkregen door in het chronische experiment de bloedstroomsterkte in de coronairarterie continu te meten. Bij een proefserie van enige grootte is dit echter een nauwelijks uitvoerbare opgave. Men zal derhalve noodgedwongen een indirecte controlemethode moeten gebruiken. Coronairangiografie geeft bijvoorbeeld een goede indruk van de mate van vernauwing van de coronairarteriën en over het al dan niet bestaan van een collaterale circulatie in het coronairvatsysteem. Door het bestaan van een collaterale circulatie kan echter de toestand van chronische potentiële hypoxie inmiddels zijn opgeheven, waardoor het experiment zijn waarde heeft verloren. Een andere indirecte methode, die in het bijzonder een indruk geeft over het ontwikkelen van collateralen, is het bepalen van het verschil in diastolische bloeddruk proximaal en distaal van de plaats van constrictie. Wanneer volledige constrictie bestaat is dit verschil groot bij aanwezigheid van geen of weinig collaterale circulatie en klein bij een goed ontwikkelde collaterale circulatie<sup>165</sup>. Ook deze methode is niet meer dan een benadering en in het chronische experiment moeilijk uitvoerbaar. Een waardevolle onderzoeksmethode, toegepast door de groep van Gorlin, is die waarbij het metabolisme van lactaat in het myocard, dat afhankelijk is van de oxygenatie van het hartspierweefsel, wordt bestudeerd<sup>100</sup>. Daar echter voor een meting catheterisatie van de sinus coronarius en afnemen van een arterieel bloedmonster vereist zijn, komt toepassing van de methode voor het hier beschreven onderzoek niet in aanmerking. In verband met de beperkingen van de voorgaande methoden lijkt elektrocardiografie de aangewezen werkwijze te zijn om chronische potentiële hypoxie in de hartspier te diagnostiseren, althans voor het onderhavige onderzoek. De elektrocardiografische bevindingen zullen met de postmortale moeten worden gecorreleerd.

#### 4.3.2 Materiaal en methoden

Initiële vernauwing van een coronairarterie wordt vermeden bij gebruik van een constrictor waarvan de inwendige diameter even groot is als de uitwendige diameter van het bloedvat. De constrictor heeft alleen dan voldoende constrictiecapaciteit wanneer de wanddikte van de ameroidbuis aan de grootte van de inwendige diameter is aangepast. Een voorbeeld van de constrictor die aan deze eisen voldoet en tevens doorlaatbaar is voor röntgenstralen, is afgebeeld in fig. 14. De constrictor (type III) bestaat uit 3 delen: een ameroidbuis<sup>(1)</sup> met een sleuf, een mantel van perspex eveneens met een sleuf en een slot van perspex dat dient om uitzetten van het ameroid naar

<sup>(1)</sup> Bruin ameroid caseine-plastic nr. 629, American Plastics Corp., Bainbridge, New York.



*Fig. 14* A. Constrictor type I, inwendige diameter 3.0 mm. B. Constrictor type III, inwendige diameter 4.0 mm.

buiten toe te voorkomen. De constrictor is uitgevoerd in 3 maten. De binnendiameter van de ameroidbuis bedraagt 3.0, 3.5 of 4.0 mm met respectievelijk een buitendiameter van 6.0, 7.0 en 8.0 mm. In alle gevallen is de lengte van de ameroidbuis, die gelijk is aan die van de perspex mantel, 5.0 mm en de breedte van de sleuf 0.8 mm. Tegenover het slot is de wanddikte van de ameroidbuis steeds 1.0 mm en het lumen ligt dus excentrisch. Dit voorkomt dat het ingeklemde bloedvat bij het opzwellen van het ameroid te veel van de onderlaag wordt opgelicht en hierdoor kinkt.

Om een indruk te krijgen over het te verwachten gedrag van geïmplanteerde constrictoren werden experimenten *in vitro* verricht. Een drietal constrictoren van elk van de beschreven maten werd gedurende 3 maanden in een 0.9% NaCl-oplossing bewaard bij een temperatuur van 37°C. Op verschillende tijdstippen werd de binnendiameter van de constrictoren gemeten door deze te sonderen met staafjes van met 0.1 mm oplopende buitendiameter. Het blijkt dat een constrictor zich volgens een reproduceerbaar patroon vernauwt. In fig. 15 is weergegeven hoe de doorsnede van het lumen van constrictoren ( $A_i^c$ ) met een binnendiameter van 4.0 mm als functie van de tijd verkleint. De vernauwing is, evenals bij constrictoren van 3.0 en 3.5 mm, na ongeveer 30 d maximaal. De relatieve verkleining van  $A_i^c$  bedraagt bij de constrictoren met een binnendiameter van 3.0 en 3.5 mm ongeveer 50%, bij de constrictoren met een binnendiameter van 4.0 mm ongeveer 45%.

Nagegaan werd of door bedekking van de ameroidbuis met vaseline een langzamere vernauwing van de constrictor kan worden bereikt <sup>62, 211</sup>. Een aantal constrictoren werd, voor de incubatie in de 0.9% NaCl-oplossing, gedurende 1 h in vaseline gelegd bij 50°C, waarna de overtollige vaseline werd verwijderd. Het effect van deze behandeling op de snelheid van de vernauwing is echter gering. Ongunstig is bovendien dat de maximale vernauwing van de ameroidbuis kleiner is dan bij

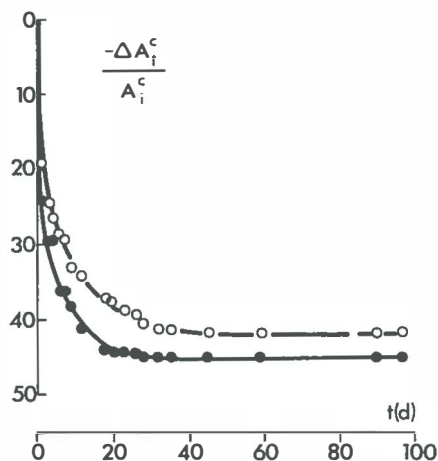


Fig. 15 Relatieve verkleining van de doorsnede ( $(-\Delta A^c / A_i^c) \times 100\%$ ) van een constrictor type III met een inwendige diameter van 4.0 mm, bewaard in 0.9% NaCl-oplossing bij 37°C, als functie van de tijd. De onderbroken en de getrokken lijn gelden respectievelijk voor wel en niet met vaseline behandelde exemplaren. Elke aangegeven waarde is het gemiddelde van metingen bij 3 constrictoren.

een onbehandelde constrictor (zie fig. 15). Waarschijnlijk is de verklaring hiervan dat het ameroid door het absorberen van vaseline onvoldoende water opneemt.

De operatietechniek van het aanbrengen van een constrictor om een coronairarterie is als volgt. Boven de coronairarterie wordt sub-



Fig. 16 Constrictor type III, inwendige diameter 3.5 mm, aangebracht om de R.desc.ant. De benen van de gebruikte meetpasser zijn op de operatiefoto tevens afgebeeld.

epicardiaal 3 ml 1% procainehydrochloride-oplossing gespoten. Vervolgens wordt het epicard geïncideerd en de coronairarterie vrijgeprepareerd over een afstand van ongeveer 1.5 cm. Kleine zijvaten worden dubbel geligeerd met zijde 4-0 en gekleefd. Het bloedvat wordt dan opnieuw bevochtigd met procainehydrochloride-oplossing en na 5 min wordt de buitendiameter ervan bepaald met een meetpasser. De constrictor wordt om het bloedvat geschoven en met het slot afgesloten (fig. 16).

#### 4.4 *Elektrocardiografie*

##### 4.4.1 Inleiding

Terwijl bij de mens de methode van het opnemen van het elektrocardiogram is gestandaardiseerd en algemeen aanvaarde afspraken bestaan voor het beoordelen van de curve, is bij de hond de wijze waarop elektrocardiografie wordt toegepast in hoofdzaak afhankelijk van de wensen van de individuele onderzoeker. Er bestaat geen eenheid van opvatting of het ECG moet worden geregistreerd wanneer het proefdier al of niet nuchter is, bij bewustzijn is <sup>47,85,101,102,111,121,122,130,150</sup> of nadat het in narcose is gebracht <sup>5,46,53,96,126,145</sup>. Welke de optimale lichaamshouding van de hond is tijdens het opnemen van het ECG vormt een onderwerp van discussie; aangegeven worden rugligging <sup>5,102,150</sup>, buikligging <sup>53,85</sup>, rechter zijligging <sup>46,101,111,122,126,130,180</sup>, en zittende houding<sup>130</sup>. Slechts door enkelen wordt gewezen op de betekenis van de stand van de voorpoten ten opzichte van de romp <sup>47,59,101</sup>.

Bij het afleiden van het ECG wordt meestal gebruik gemaakt van verschillende combinaties van de standaardafleidingen I, II en III en de unipolaire extremitetafleidingen aVR, aVL en aVF. Toepassing van precordiale afleidingen heeft minder ingang gevonden en de plaatsing van de elektroden is bovendien niet uniform en dikwijls onnauwkeurig gedefinieerd <sup>5,46,122,126,180</sup>. Door Avril is een systeem van 24 borstwandafleidingen beschreven waarmee gedetailleerde informatie over de elektrische activiteit van het hart kan worden verkregen <sup>5</sup>. De bewerkelijkheid van het systeem staat echter veelvuldige toepassing ervan in de weg. Een goed alternatief is de methode van Lannek, waarbij 3 borstwandafleidingen worden gebruikt, respectievelijk parasternaal in de 5e intercostaalruimte rechts, parasternaal in de 6e intercostaalruimte links en ter hoogte van de overgang benige rib-ribkraakbeen in de 6e intercostaalruimte links <sup>122</sup>. Het enige bezwaar van de methode is dat de elektroden onvoldoende gespreid zijn boven de oppervlakte van de ventrikels.

In het bijzonder Burman et al.<sup>46</sup> hebben gesteld, dat, wil men van een normaal of afwijkend ECG van de hond spreken, zowel de omstandigheden waaronder als de wijze waarop het ECG wordt afgeleid,

nauwkeurig moeten zijn vastgelegd. Aan deze voorwaarden is door de meeste onderzoekers niet voldaan. Ongetwijfeld vormt dit de verklaring van het feit dat in de literatuur wordt gewezen op de grote spreiding van de normaalwaarden van ECG-parameters bij verschillende honden en bij herhaling van het ECG bij een zelfde hond <sup>46,53,96,102,111,121,126,130,145,150</sup>. Op grond van het bovenstaande is het niet verwonderlijk dat talrijke tabellen met „standaardwaarden” van het ECG van de hond zijn verschenen, die moeilijk met elkaar kunnen worden vergeleken. Om het ECG van een hond met een ischemisch myocard te kunnen interpreteren, is dus een hernieuwd onderzoek naar het ECG van de normale hond gewenst.

#### 4.4.2 Materiaal en methoden

Voor het verkrijgen van kennis van het ECG onder normale omstandigheden werd bij 50 bastaardhonden een onderzoek verricht. Er zijn uitsluitend dieren gebruikt, die fysisch-diagnostisch geen afwijkingen vertoonden. Van de 50 onderzochte honden werden 35 geobduceerd en bij deze konden geen congenitale vitia of afwijkingen aan het myocard worden vastgesteld. Het ECG in rust werd bij de 50 honden eenmaal opgenomen en bij 5 honden werd het een aantal malen met tussenpozen van 2-7 d geregistreerd. Het ECG na inspanning werd bij 5 honden bestudeerd.

De omstandigheden waaronder het ECG wordt geregistreerd, werden zo goed mogelijk gestandaardiseerd, uitgaande van de door Burman et al. beschreven methode <sup>46</sup>. Het ECG in rust wordt opgenomen bij honden die minstens 12 h nuchter zijn gehouden. De proefdieren worden in narcose gebracht met pentothal®, dat intraveneus wordt toegediend. Er wordt zoveel van het narcoticum gegeven dat het insteken van naaldelektroden in de huid niet tot merkbare reacties leidt. De honden worden niet geïntubeerd om onnodige prikkeling van de N.vagus te voorkomen. Er wordt aangenomen dat ongeveer 5 min na het toedienen van het narcoticum een stabiele toestand is ingetreden, waarna het ECG wordt geregistreerd. Tijdens het onderzoek liggen de honden op de rechterzijde, met de gestrekte voor- en achterpoten loodrecht op de romp gericht. De omstandigheden waaronder het ECG na inspanning wordt opgenomen, wijken van de bovenstaande slechts daarin af dat de honden niet in narcose zijn en zitten in plaats van liggen. De honden worden belast door ze 5-maal achtereen een afstand van 100 m in 30 s te laten afleggen. Het ECG wordt na elke 100 m hardlopen kortdurend geregistreerd en na afloop van de totale belasting nog 10 min gevolgd.

Bij het opnemen van het ECG in rust worden naast de standaard-afleidingen I, II en III en de extremitetafleidingen aVR, aVL en aVF, 4 precordiale afleidingen gebruikt. In afwijking van de in de literatuur aangegeven systemen werden als precordiale afleidingen

$V_A$ ,  $V_B$ ,  $V_C$  en  $V_D$  gekozen. Bij deze afleidingen bevindt zich de unipolaire elektrode in het horizontale vlak, waarin de puntstoot van het hart is te voelen. De elektrode voor  $V_C$  ligt boven de puntstoot links, voor  $V_A$  op de overeenkomstige plaats van de rechter thoraxhelft, voor  $V_B$  presternaal en voor  $V_D$  halverwege tussen  $V_C$  en een craniocaudale lijn, getrokken door het linker humeroscapulaire gewricht. Als elektroden worden naaldelektroden<sup>(1)</sup> gebruikt. Aan de extremiteit wordt de naaldelektrode even distaal van het elleboog- of kniegewricht in de spier gestoken. Aan de borstwand wordt de naaldelektrode 1 cm caudaal van de plaats van afleiding in de huid gestoken en subcutaan 2 cm in craniale richting opgeschoven. Om bij herhaald afnemen van het ECG de precordiale naalden op dezelfde plaats te kunnen aanbrengen, wordt door een excisie van een stukje huid en directe sluiting de insteekplaats gemarkeerd. Het ECG wordt direct geregistreerd met een papiersnelheid van 25 en 50 mm/s; 1 cm uitslag op het papier komt overeen met 1 mV<sup>(2)</sup>. Bij het opnemen van het ECG na inspanning wordt gebruik gemaakt van telemetrie<sup>(3)</sup> en van 1 bipolaire precordiale afleiding ( $V_T$ ). Bij deze afleiding bevindt zich één elektrode boven de puntstoot links en de andere in de 4e linker intercostaalruimte ter hoogte van een craniocaudale lijn door het humeroscapulaire gewricht. Als elektroden worden verzilverde plaat-elektroden gebruikt. Om de elektrische weerstand tussen beide elektroden 20.000  $\Omega$  niet te laten overschrijden, wordt na reinigen van de huid met alcohol, goed geleidende elektrolythoudende pasta<sup>(4)</sup> tussen huid en elektrode aangebracht. De elektroden worden gefixeerd met een circulair pleisterverband om de thorax. Het van de zendapparatuur ontvangen signaal wordt direct geregistreerd<sup>(5)</sup> (papiersnelheid 25 en 50 mm/s; 1 cm uitslag komt overeen met 1 mV) en bovendien geleid naar een oscilloscoop.

Als precordiale afleidingen zijn  $V_A$ ,  $V_B$ ,  $V_C$  en  $V_D$  gekozen omdat met deze voldoende informatie wordt verkregen over de elektrische activiteit van het myocard van de linker ventrikel en het septum. Experimenten werden verricht om de positie van de precordiale elektroden ten opzichte van de verschillende delen van het hart te bepalen. Drie honden werden, nadat bij deze het ECG was geregistreerd, gedood en vervolgens door bevriezen geconserveerd, waarbij de elektrodenaalden in situ werden gelaten. Vervolgens werden coupes door de thorax gemaakt, respectievelijk in het horizontale (fig. 17), het sagittale (fig. 18) en het frontale vlak (fig. 19). Het blijkt dat met de elektrode  $V_A$  in het bijzonder de activering van het myocard van

(1) „Phoenix” Esta-naalden, 0.7  $\times$  50 mm.

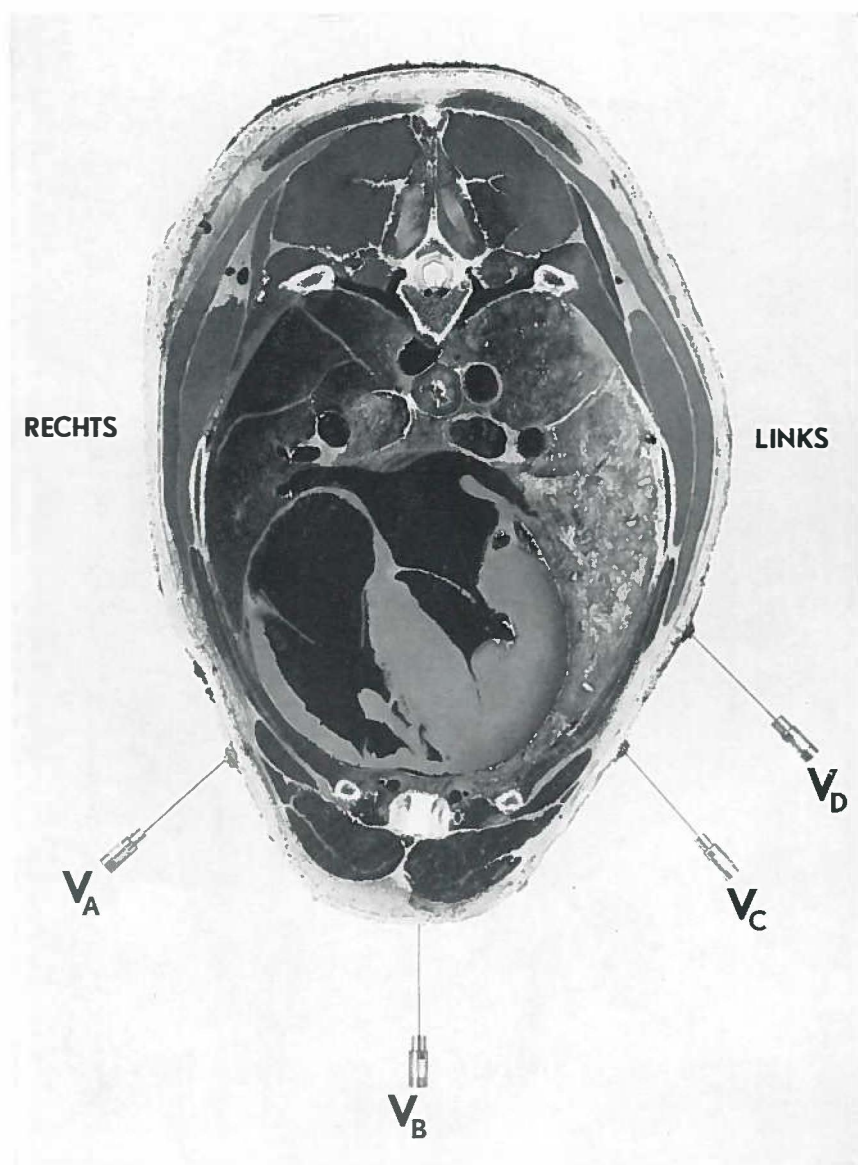
(2) Sanborn 7700; voorversterker 350-2700 C.

(3) Telemedics RKG - 100.

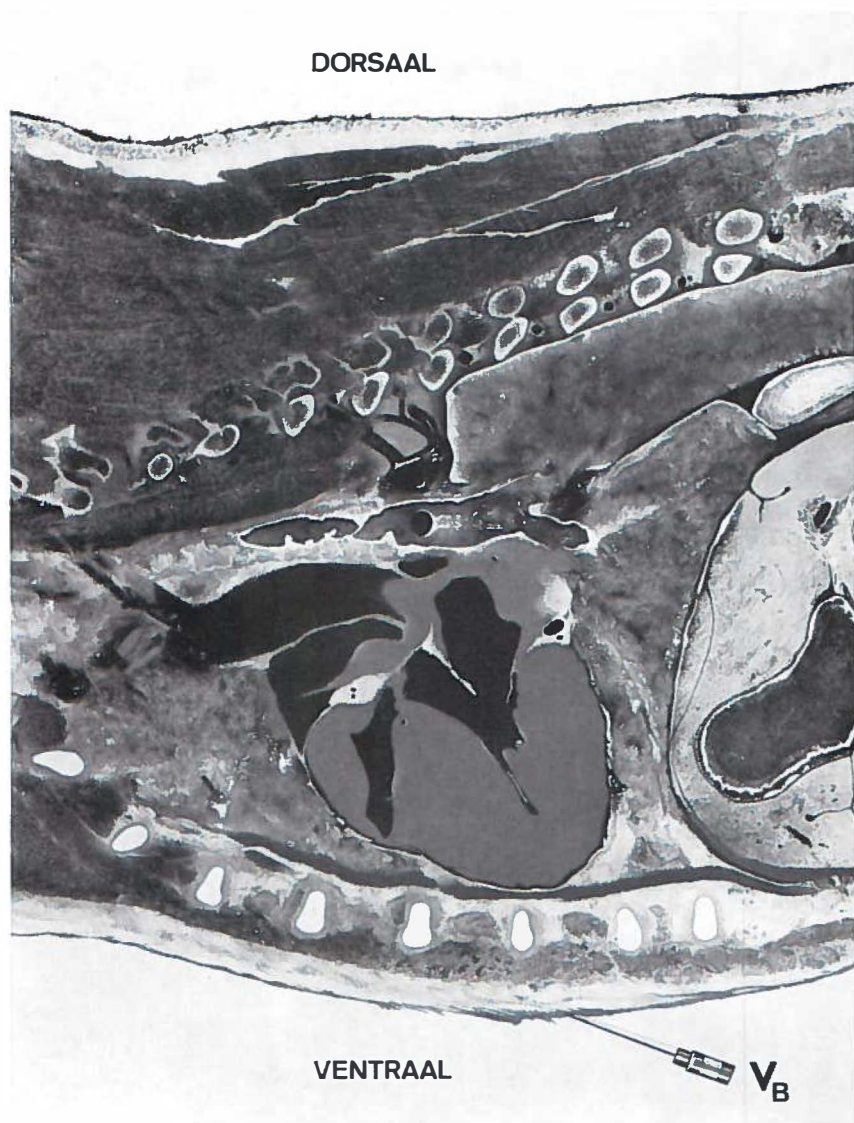
(4) Trucon electrode paste, Electrodyne Co Inc.

(5) Cardioscript III, Schwarzer.



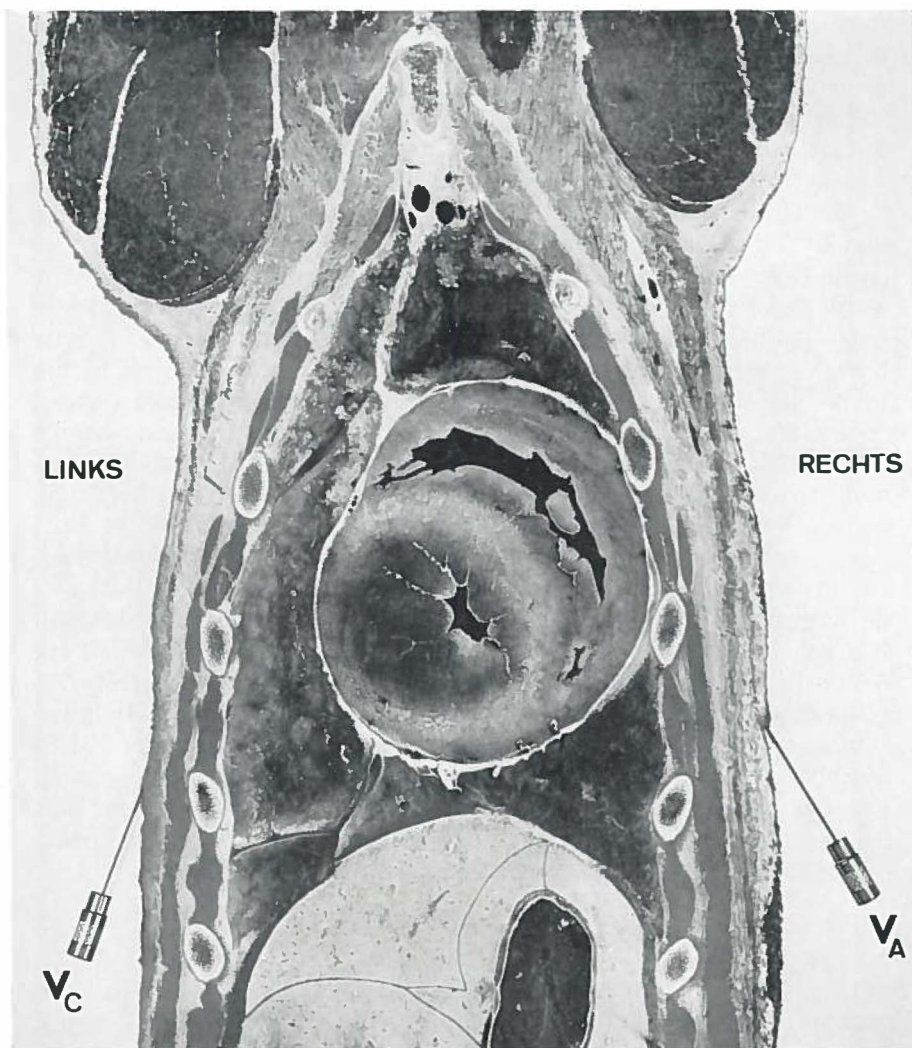


*Fig. 17* Horizontale doorsnede door de thorax van een hond. Vriescoupe, gezien van craniaal. Het sneevlak ligt 1 cm craniaal van de insteekplaats van de elektrodenaalden  $V_A$ ,  $V_B$ ,  $V_C$  en  $V_D$ . De naalden zijn na het opnemen van het ECG in situ gelaten.



*Fig. 18* Sagittale doorsnede door de thorax van een hond. Vriescoupe, gezien van links. Het sneevlak ligt 0.5 cm links van de insteekplaats van de elektrode-naald  $V_B$ . De naald is na het opnemen van het ECG in situ gelaten.





*Fig. 19* Frontale doorsnede door de thorax van een hond. Vriescoupe, gezien van dorsaal. Het sneevlak ligt 0.5 cm dorsaal van de insteekplaats van de elektrodenaalden  $V_A$  en  $V_C$ . De naalden zijn na het opnemen van het ECG in situ gelaten.

de rechter ventrikel en van het septum zal worden waargenomen, met de elektrode  $V_B$  de activering van het myocard in het overgangsgedebied tussen rechter en linker ventrikel en met de elektroden  $V_C$  en  $V_D$  die van de voorwand van de linker ventrikel.

Van een verkregen ECG werden bepaald de frequentie, de aard van het ritme, het quotiënt van de absolute uitslag van het Q-dal en de R-top ( $|Q|/|R|$ ), de uitslag van het ST-segment, de uitslag van de T-top, de richting van de gemiddelde frontale elektrische as en de ligging van de overgangszone (*transitional zone*). De frequentie wordt berekend door het aantal R-toppen in een interval van 10 s te tellen en dit met 6 te vermenigvuldigen. Een uitslag in het ECG naar boven wordt gemeten vanaf de bovenrand van de iso-elektrische lijn tot de bovenrand van de uitslag en een uitslag naar beneden vanaf de onderrand van de isoëlektrische lijn tot de onderrand van de uitslag. Als isoëlektrische lijn is als regel het deel van het ECG genomen dat juist voor het begin van de P-top ligt. Wanneer het begin van de P-top niet te onderscheiden is, wordt het deel van het ECG tussen de P-top en het QRS-complex als isoëlektrische lijn beschouwd. De uitslag van het ST-segment wordt gemeten op een punt 0.02 s na de overgang van het QRS-complex in het ST-segment. Bij het bestaan van een bifasische T-top worden voor de berekening van de uitslag de positieve en de negatieve component bij elkaar opgeteld. De gemiddelde frontale elektrische as is als volgt bepaald. In twee standaardafleidingen wordt de gemiddelde uitslag van het QRS-complex berekend door de uitslag van de R-top, van het Q-dal en van het S-dal met inachtneming van het teken te sommeren. Met behulp van de driehoek van Einthoven wordt met de twee verkregen uitslagen de elektrische as geconstrueerd.

#### 4.4.3 Resultaten

De bevindingen bij de 50 honden bij welke het ECG in rust eenmaal werd opgenomen, zijn als volgt. De hartfrequentie bedraagt 100-200·min<sup>-1</sup>. In alle gevallen bestaat een respiratoire aritmie en sporadisch wordt een enkele ventriculaire extrasystole gevonden. Fig. 20 geeft een overzicht van de mate waarin verschillende vormen van het QRS-complex in de gebruikte afleidingen voorkomen. Tevens is hierin de grootte van het  $|Q|/|R|$ -quotiënt weergegeven voor de gevallen waarin een QR- of QRS-patroon bestaat. Wanneer de afleidingen I en aVL, waarin het quotiënt sterk uiteenloopt, buiten beschouwing worden gelaten, dan blijkt dat  $|Q|/|R|$  in de afleiding  $V_C$  niet groter is dan 0.2 en in de andere afleidingen niet groter dan 1.0. In de afleidingen aVR,  $V_A$  en  $V_B$  is in normale omstandigheden geen Q-dal aanwezig. De uitslag van het ST-segment in alle afleidingen bij de 50 honden is afgebeeld in fig. 21. In het merendeel van de gevallen ligt het ST-segment op dezelfde hoogte als de isoëlektrische lijn.

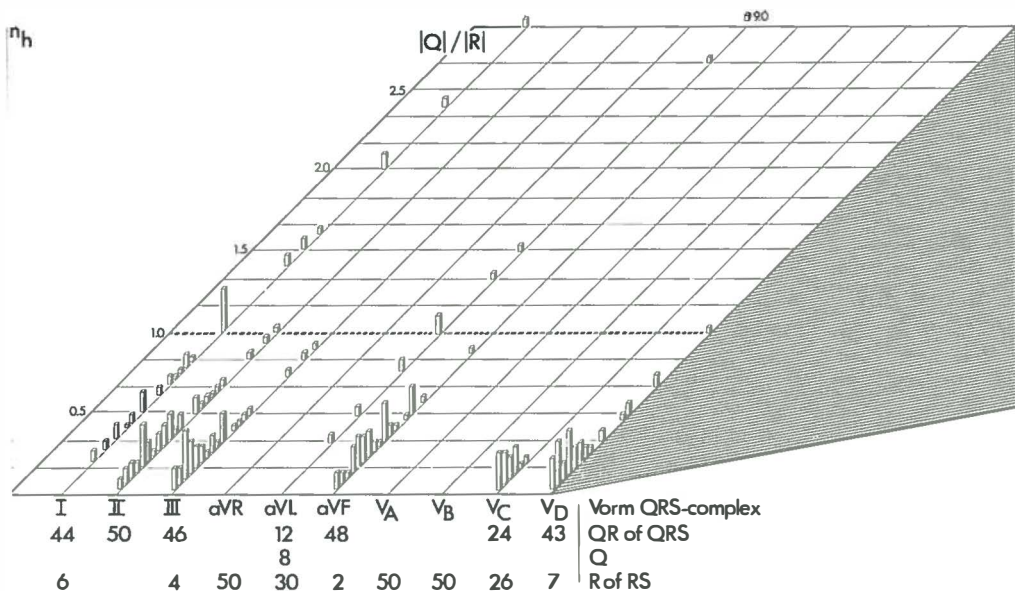


Fig. 20 Voorkomen van verschillende vormen van het QRS-complex in 10 ECG-afdelingen bij 50 normale honden in rust. In de gevallen waarbij het mogelijk is het quotiënt van de absolute uitslag van het Q-dal en de R-top te berekenen, is de grootte ervan ( $|Q|/|R|$ ) weergegeven. Eenmaal, in afleiding aVL, is  $|Q|/|R| = 9.0$ .  $n_h$  = aantal honden.

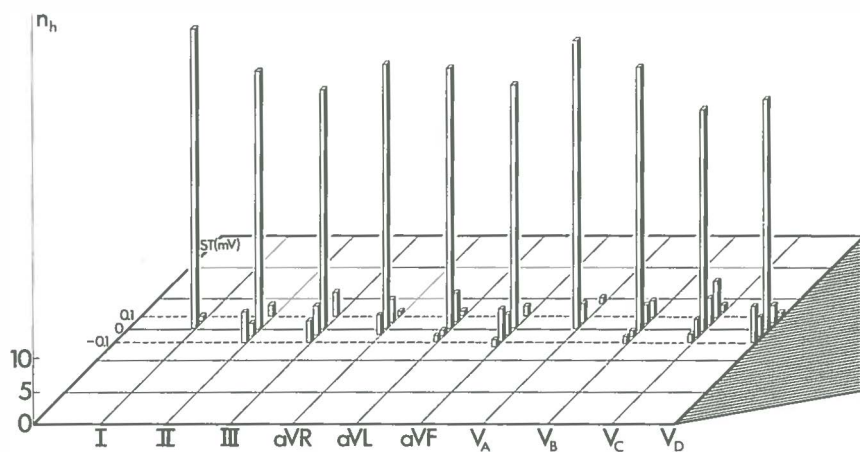


Fig. 21 Uitslag van het ST-segment in 10 ECG-afdelingen bij 50 normale honden in rust.  $n_h$  = aantal honden.

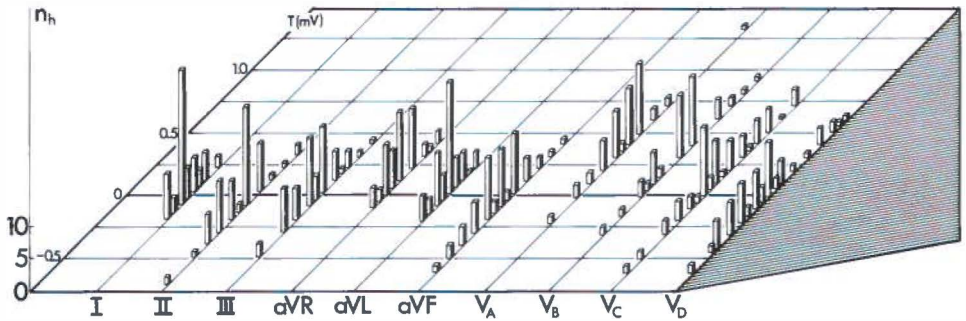


Fig. 22 Uitslag van de T-top in 10 ECG-afleidingen bij 50 normale honden in rust.  $n_h$  = aantal honden.

In de overige gevallen, op een enkele uitzondering na, wijkt het ST-segment niet meer dan 0.1 mV van de 0-lijn af. Op dezelfde wijze als dit gedaan is in fig. 21 voor het ST-segment, zijn in fig. 22 de bevindingen betreffende de T-top weergegeven. Het blijkt dat voor alle afleidingen de uitslagen van de T-top enerzijds betrekkelijk uniform, anderzijds binnen wijde grenzen zijn gespreid. De interpretatie van deze gegevens wordt voor een deel bemoeilijkt door het feit dat ongeveer 15% van het aantal gemeten T-toppen bifasisch is. Bij de bepaling van de richting van de gemiddelde frontale elektrische as is de uitkomst afgerond op gehele tientallen van graden. In de meeste gevallen ligt deze as op  $70^\circ$  (zie tabel III). Veel sterker dan het geval is met de richting van de frontale elektrische as, wisselt de ligging van de overgangszone (zie tabel III).

Bij de 5 honden bij welke het ECG een aantal malen met tussenpozen van 2-7 d is geregistreerd, zijn de volgende waarnemingen gedaan. Bij elke hond blijken de hartfrequentie, het  $|Q|/|R|$ -quotiënt, de uitslag van het ST-segment, de richting van de gemiddelde frontale elektrische as en de ligging van de overgangszone niet of nauwelijks in de tijd te veranderen. De uitslag van de T-top evenwel, wisselt in een aantal afleidingen sterk in absolute grootte en van teken. Fig. 23

Tabel III Richting van de gemiddelde frontale elektrische as en ligging van de overgangszone bij 50 normale honden

As ( $^\circ$ )	Honden (n)	Zone ( $V_x$ )	Honden (n)
50	4	rechts van $V_A$	7
70	42	$V_A$	15
100	2	$V_A - V_B$	11
110	1	$V_B$	11
120	1	$V_B - V_C$	5
		$V_C$	1

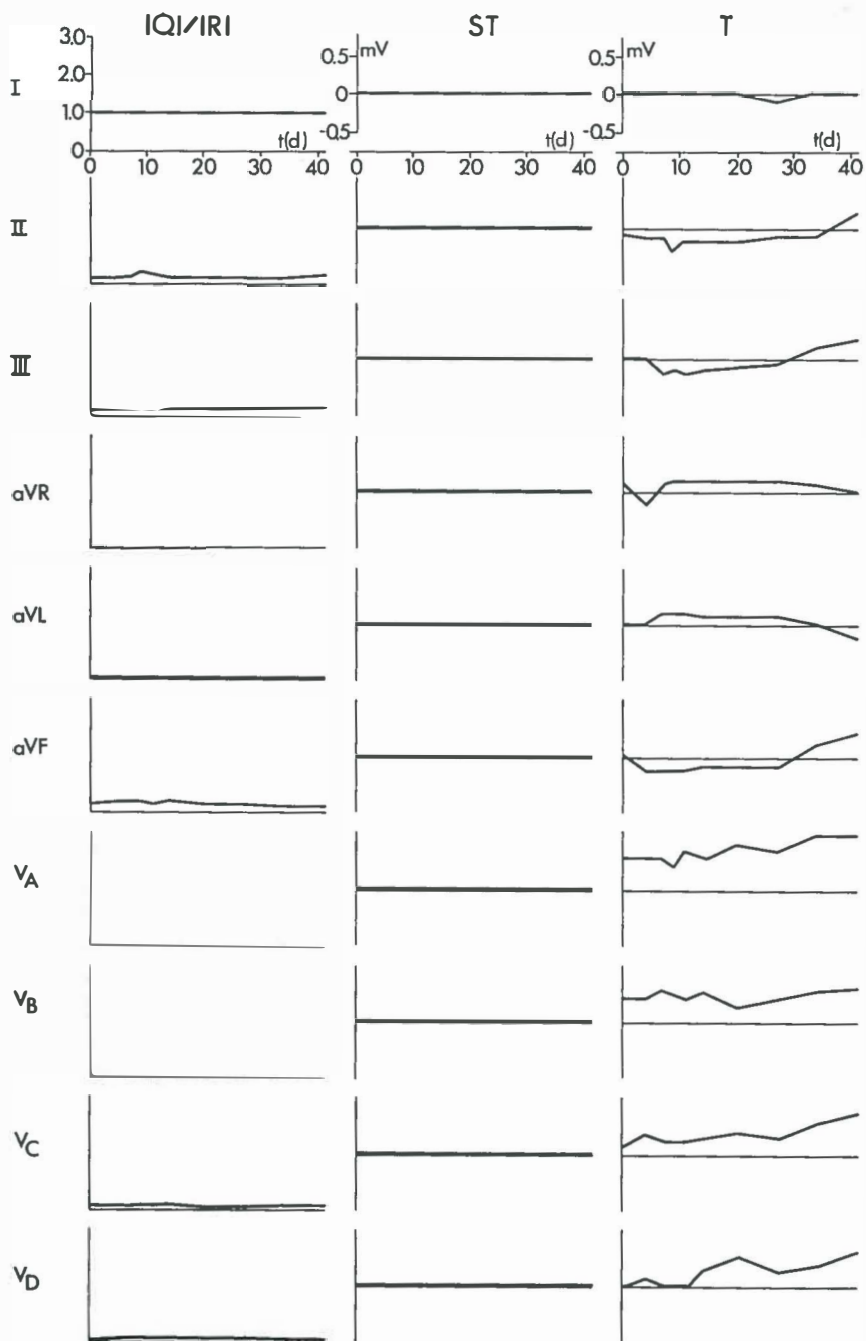


Fig. 23 Beloop van het  $|Q|/|R|$ -quotiënt en van de uitslag van het ST-segment en de T-top in een periode van 42 d bij een normale hond in rust.

geeft een schematische beeld van het beloop van het  $|Q|/|R|$ -quotiënt en van de uitslag van het ST-segment en de T-top gedurende 42 d bij één van de honden van deze serie.

Bij de registratie van het ECG na inspanning blijkt, dat de hartfrequentie onder invloed van de belasting maximaal met ongeveer 30% van de uitgangswaarde toeneemt. De normaal aanwezige respiratoire aritmie blijft bestaan, andere aritmieën komen niet voor. In de afleiding  $V_T$  vertoont het ECG voor het begin van de inspanning bij 2 honden een RS-patroon en bij de overige een QRS-patroon met een  $|Q|/|R|$ -quotiënt van respectievelijk 0.03, 0.05 en 0.12. De hoogste waarde die direct na inspanning wordt bereikt, is 0.2. Tijdens de periode van 10 min volgend op de totale belasting is  $|Q|/|R|$  in geen van de gevallen groter geworden dan 0.3. Uiteindelijk keert het quotiënt bij alle 5 honden tot de uitgangswaarde terug. Het ST-segment wijkt tijdens de belastingsproef niet af van de isoëlektrische lijn. De uitslag van de T-top ligt voor het begin van de inspanning

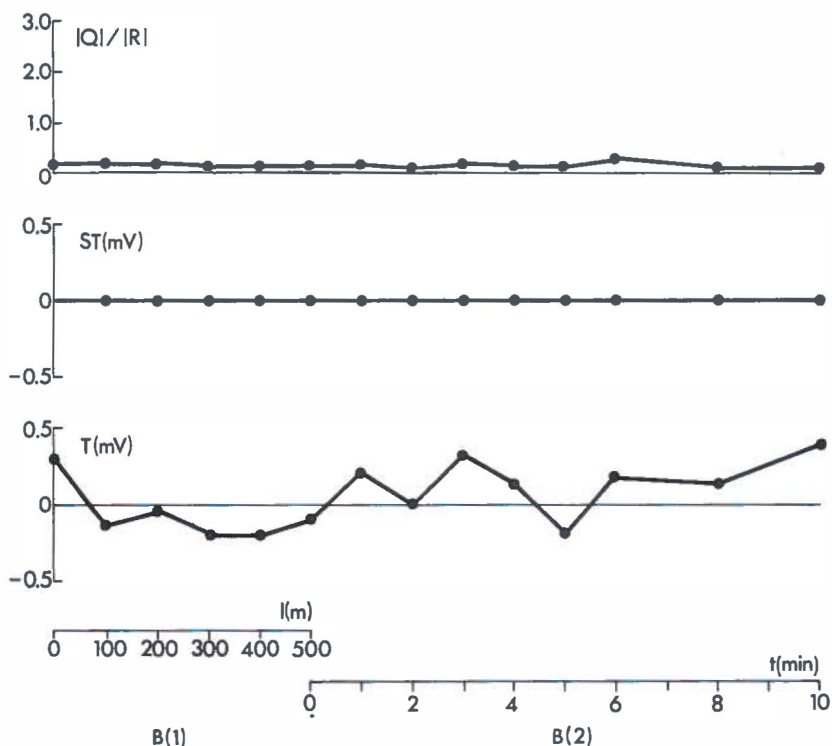


Fig. 24 Beloop van het  $|Q|/|R|$ -quotiënt en van de uitslag van het ST-segment en de T-top tijdens een belastingsproef bij een normale hond. B (1) = eerste deel van de belastingsproef waarin 5-maal achtereenvolgend een afstand van 100 m in 30 s wordt afgelegd, B (2) = periode van 10 min na de inspanning.



tussen 0.2 en 0.4 mV. Tijdens de proef neemt bij 4 honden de uitslag toe tot maximaal 0.7 mV, in één geval treedt enige malen omkering van het teken op (zie fig. 24). Uiteindelijk komt ook hier de uitslag bij alle 5 honden tot de uitgangswaarde terug.

#### 4.4.4 Discussie

De beschreven resultaten zijn als representatief beschouwd voor het ECG van de normale hond. Dit lijkt gewettigd, gezien de bevindingen bij obductie van 35 van de 50 onderzochte dieren, beschreven op p. 39.

De hartfrequentie van de hond varieert, sterker uitgesproken dan bij de mens, met de ademhaling. Ook na inspanning blijft de respiratoire aritmie bestaan. Alleen in de gevallen, waarbij door het toedienen van pentothal® een kortdurende ademstilstand is veroorzaakt, komt ventriculaire extrasystolie voor. Aan de extrasystolen, die van één focus uitgaan en sporadisch voorkomen, is evenmin als aan de respiratoire aritmie een bijzondere betekenis toe te kennen.

Terwijl bij de normale mens een spreiding bestaat in de richting van de gemiddelde frontale elektrische as tussen ongeveer  $-90^\circ$  en  $150^\circ$ <sup>83</sup>, is deze bij de hond veel geringer, mits nauwkeurig wordt gelet op een zelfde stand van de voorpoten bij het opnemen van het ECG<sup>101</sup>. Ten grondslag hieraan ligt waarschijnlijk het verschil tussen de bouw van de thorax bij hond en mens. De hond heeft een smalle thorax, in verhouding tot die van de mens, waardoor het hart in de keuze van zijn positie in het frontale vlak is beperkt. Doordat de thorax tevens diep is, is de bewegingsvrijheid van het hondehart om de as van de arteriële vaatsteel echter groter dan die van het mensenhart. Dit kan de sterke spreiding in de ligging van de overgangszone verklaren. Dat bij de hond de overgangszone overwegend rechts van het sternum wordt gevonden, is door het in rechter zijligging opnemen van het ECG wel te verwachten (zie tabel III). In verband met het bovenstaande is de bevinding van Detweiler<sup>58,59</sup> en van Gonin<sup>85</sup> nog vermeldenswaard, dat de breedte van de thorax, afhankelijk van het ras van de hond, van invloed is op de richting van de frontale as.

Van het ECG zijn in eerste instantie 3 parameters onderzocht om zo mogelijk te gebruiken bij de beoordeling van de toestand van het ischemische myocard: het  $|Q|/|R|$ -quotiënt, de uitslag van het ST-segment en de uitslag van de T-top. De keuze is voor een belangrijk deel gedaan op grond van bij de mens bekende gegevens. Het  $|Q|/|R|$ -quotiënt geeft bij de mens een goed inzicht in de toestand van het myocard, wanneer het onderzoek is gericht op het diagnosticeren van infarcten<sup>220</sup>. Reversibele depressie of elevatie van het ST-segment bij belasting wordt bij de mens gebruikt voor het beoordelen van chronische potentiële hypoxie. Gebaseerd op de bevindingen bij 50 normale dieren,

wordt voor de hond, wanneer de afleidingen I en aVL buiten beschouwing worden gelaten, een  $|Q|/|R|$ -quotiënt  $> 0.2$  in de afleiding  $V_C$  en  $> 1.0$  in de andere afleidingen, als abnormaal gedefinieerd. Abnormaal is ook het voorkomen van een Q-dal in de afleidingen aVR,  $V_A$  of  $V_B$  (fig. 20 en 23). Eveneens op grond van de registraties bij 50 normale honden zal bij de hond een afwijking van het ST-segment van de isoëlektrische lijn die groter is dan 0.1 mV, als abnormaal worden beschouwd, zowel in rust als bij een belastingsproef (fig. 21, 23 en 24). Van de in de literatuur aangegeven grote spreiding van de genoemde parameters komt in het eigen materiaal weinig tot uiting. Dit is te verklaren uit de standaardisatie van de omstandigheden bij het opnemen van het ECG. Een uitzondering hierop vormt wel de uitslag en configuratie van de T-top. De uitslag van de T-top varieerde bij de 50 onderzochte normale honden, zowel in rust als bij inspanning, binnen te wijde grenzen, dat aan de hand van deze parameter criteria zouden kunnen worden opgesteld ter beoordeling van de toestand van het myocard (fig. 22, 23 en 24).

#### 4.5 *Postmortaal onderzoek*

##### 4.5.1 Inleiding

Het postmortale onderzoek van het ischemisch gemaakte myocard is in hoofdzaak gericht op het aantonen van myocardinfarcten en intercoronaire anastomosen en op het berekenen van de vernauwingsgraad van de coronairarteriën door de constrictoren. Bij het routineonderzoek van het hartspierweefsel doen zich geen bijzondere problemen voor. Een betrouwbare methode om myocardinfarcten te lokaliseren is aangegeven door Wartman en Souders<sup>221</sup>. Groot daarentegen is de verscheidenheid van werkwijzen die zijn aanbevolen voor het bestuderen van het coronairvatsysteem. Intercoronaire anastomosen kunnen worden gevonden door het arteriële coronairvatsysteem met al dan niet röntgencontrastgevendende middelen op te spuiten. Een bekende methode is die van Spalteholz<sup>183</sup>, waarbij, na doorzichtig maken van het spierweefsel, een gewone foto van het hart wordt gemaakt. Schlesinger<sup>168</sup> spuit de vaten op met een lood-agarsuspensie, waarna van het opengesneden en uitgeklapte hart een röntgenfoto wordt gemaakt. De ruimtelijke structuur van het coronairvatsysteem komt fraai tot uiting bij toepassing van stereoradiografie<sup>43,75,165</sup> of bij het maken van röntgenopnamen in enige richtingen. Een principieel andere methode is die, waarbij na opspuiten van de coronairarteriën met een verhardende plastic, de weefsels van het hart door loog worden verwoest en slechts een afgietsel van het coronairvatsysteem overblijft. Intercoronaire anastomosen komen met deze zogenaamde corrosiemethode het duidelijkst aan het licht. Voor het hier beschreven onderzoek is de methode gekozen waarbij na opspuiten van het coro-



nairvatsysteem röntgenfoto's worden gemaakt van het intacte hart, daar hierna nog infarcten kunnen worden vastgelegd met de methode volgens Wartman en Souders en de coronairarteriën microscopisch kunnen worden onderzocht.

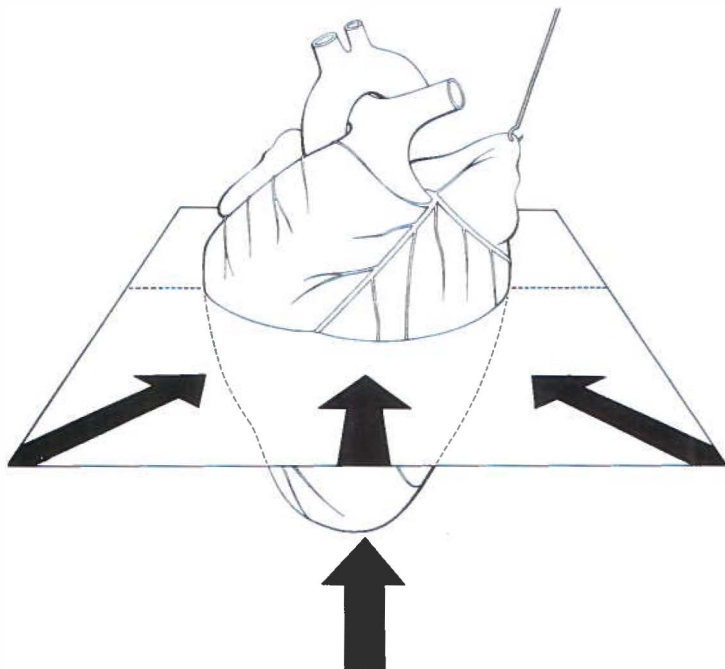
De twee aangegeven methoden ter beoordeling van de vernauwingsgraad van de coronairarteriën door de constrictoren laten veel te wensen over. Sewell meet de inwendige diameter van de vaten aan plastic afgietsels<sup>178</sup> en Vineberg schat deze op het oog in microscopische coupes<sup>211</sup>. Beter is het de graad van vernauwing te berekenen op grond van gegevens over de doorsnede van het lumen, voor en na constrictie van de coronairarteriën.

#### 4.5.2 Materiaal en methoden

Het postmortale onderzoek van het coronairvatsysteem en van het myocard wordt als volgt uitgevoerd. Na de dood van de hond wordt het hart verwijderd, samen met ongeveer 5 cm van de aorta descendens en de hoofdstam van de A.pulmonalis. Het preparaat wordt gedurende 24 h in een 0.9% NaCl-oplossing bewaard bij een temperatuur van 4°C. Hierna wordt in het ostium van de A.coron.d. een stalen canule gebracht die met een U-hechting wordt gefixeerd; de hechting wordt hiertoe strak getrokken maar niet geknoopt. Vervolgens wordt het hart in een bad met water met een temperatuur van 40°C gelegd. In hetzelfde bad wordt een 0.9% NaCl-oplossing en een röntgencontrastgevende suspensie<sup>(1)</sup> op temperatuur gebracht. Nadat het hart is opgewarmd, wordt de 0.9% NaCl-oplossing onder een druk van 100 mm Hg ingespoten, waarbij er zorgvuldig voor wordt gewaakt dat geen luchtbellen worden geïntroduceerd. Na het doorspoelen van het stroombed van de A.coron.d. wordt de contrastsuspensie ingespoten onder dezelfde condities. Tijdens de injectie wordt er op gelet of het contrastmiddel vanuit het stroombed van de A.coron.d. tot in dat van de A.coron.sin. stroomt. Wanneer de stroom tot stilstand is gekomen, wordt de canule verwijderd en de U-hechting direct geknoopt. Als door het overgaan van contrastmiddel vulling van een deel van het stroombed van de A.coron.sin. is opgetreden, worden tussentijdse röntgenopnamen<sup>(2)</sup> van het preparaat gemaakt in vier richtingen (fig. 25). Het bestaan van functionerende intercoronaire anastomosen wordt aldus vastgelegd. Vervolgens wordt het stroombed van de A.coron.sin. op een van de twee volgende manieren opgespoten, afhankelijk van de plaatsing van de constrictoren. Of het ostium coronarium sinistrum wordt op dezelfde wijze als het ostium coronarium dextrum gecanuleerd of de R.circumfl. wordt proximaal geopend en in het distale deel ervan een canule gebracht. Het opspuiten van het stroombed van de A.coron.sin. gebeurt op

<sup>(1)</sup> Zie voetnoot <sup>(1)</sup> hoofdstuk 3, p. 15.

<sup>(2)</sup> Zie voetnoot <sup>(2)</sup> hoofdstuk 3, p. 15.



*Fig. 25* Schema van de 4 richtingen waarin röntgenopnamen van het hart worden gemaakt bij het postmortale onderzoek, na opspuiten van het arteriële coronairvatsysteem met röntgencontrastmateriaal.

dezelfde manier als bij de A.coron.d. Hierna worden röntgenopnamen in vier richtingen gemaakt. Tevens wordt nu stereoradiografie verricht, waarbij de röntgenbuis zich op een afstand van 1 m van het preparaat bevindt en over een afstand van 6 cm wordt verschoven tussen het maken van de beide opnamen. Na fixatie van het preparaat in 8% formaline-oplossing worden de constrictoren van de coronairarteriën afgenomen en twee coupes gemaakt van elk ingeklemd arteriesegment. De eerste coupe ligt ter hoogte van het midden van de constrictor, de tweede juist binnen de proximale, stroomopwaarts gelegen, rand van de constrictor. Van de coupes worden microfotografen gemaakt met een vergroting van  $20\times$ . De dwarsdoorsnede van het lumen wordt bepaald met behulp van een planimeter<sup>(1)</sup>. De kleinste van de twee doorsneden wordt vergeleken met die van het lumen van het bloedvat in vivo voor het aanbrengen van de constrictor (zie voor de bepaling van het laatstgenoemde oppervlak paragraaf 4.6).

Bij het lokaliseren van myocardinfarcten wordt de volgende werkwijze gebezigd <sup>221</sup>. De ventrikels worden in plakken van een dikte

<sup>(1)</sup> Planimeter, type nr. 30, A. Ott, Kempen, Duitsland.

van ongeveer 1 cm gesneden, met het sneevlak evenwijdig aan de basis cordis. Van de plakken, waarvan er 6-9 worden verkregen, wordt de basale zijde gefotografeerd (fig. 28, 29, 32 en 33). De uitbreiding van een infarct is op de foto goed te zien. Bij de benoeming van de infarcten naar lokalisatie wordt gebruik gemaakt van het schema van fig. 10, waarin 6 gebieden in de wand van de linker ventrikel zijn te onderscheiden, (A.S.) anterosuperior, (A.I.) antero-inferior, (P.S.) posterosuperior, (P.I.) posteroinferior, (S.S.) septo-superior en (S.I.) septoinferior. Op grond van histopathologische kenmerken worden de infarcten verdeeld in 5 groepen, (I) bloeding, spierdegeneratie, soms leucocytaire infiltratie, (II) jong granulatieweefsel, (III) jong bindweefsel, (IV) bindweefsel zonder granulatieweefsel en (V) celarm collageen bindweefsel, soms verkalking of vervetting.

#### 4.6 *Bepaling van de doorsnede van het lumen in vivo uit de in vivo gemeten buitendiameter van coronairarteriën van de hond*

Door de in vitro doorsnede van het lumen van een door een constrictor gecomprimeerd arteriesegment ( $A_i^{v(c)}$ ) te vergelijken met die van het betreffende arteriesegment voor de constrictie in vivo ( $A_i^v$ ), kan een indruk over de door de constrictor teweeggebrachte verkleining worden verkregen.

Wanneer

$$\Delta A_i^v = A_i^{v(c)} - A_i^v \quad (4.1)$$

is de relatieve verkleining van de doorsnede van het ingeklemde arteriesegment uitgedrukt in procenten  $= (-\Delta A_i^v / A_i^v) \cdot 100$ . In de vorige paragraaf is beschreven hoe  $A_i^{v(c)}$  door planimetrie kan worden bepaald. In de gegeven proefopstelling is een directe bepaling van  $A_i^v$  echter niet mogelijk en zal een indirecte benadering moeten worden gekozen. Hierbij is men gebonden aan het feit, dat de enige grootte waarvan in vivo een meting praktisch uitvoerbaar is, de uitwendige diameter van het bloedvat ( $2R^v$ ) is. Dit betekent, dat nagegaan moet worden of voor de segmenten van de R.desc.ant. en de R.circumfl. waar de constrictoren omheen worden gezet, een bepaalde betrekking tussen  $2R^v$  en  $A_i^v$  is op te stellen.

Om tot de oplossing van het genoemde probleem te komen, is het volgende onderzoek verricht. Bij 5 honden werden tijdens operatie de R.desc.ant. en de R.circumfl. in hun proximale beloop vrijgeprepareerd. De bloedvaten werden vervolgens op verschillende plaatsen gemarkeerd door naast het bloedvat hechtingen in het myocard te leggen en de buitendiameter werd ter plaatse gemeten. Hierna werden de honden verbloed via de aorta descendens. De harten werden

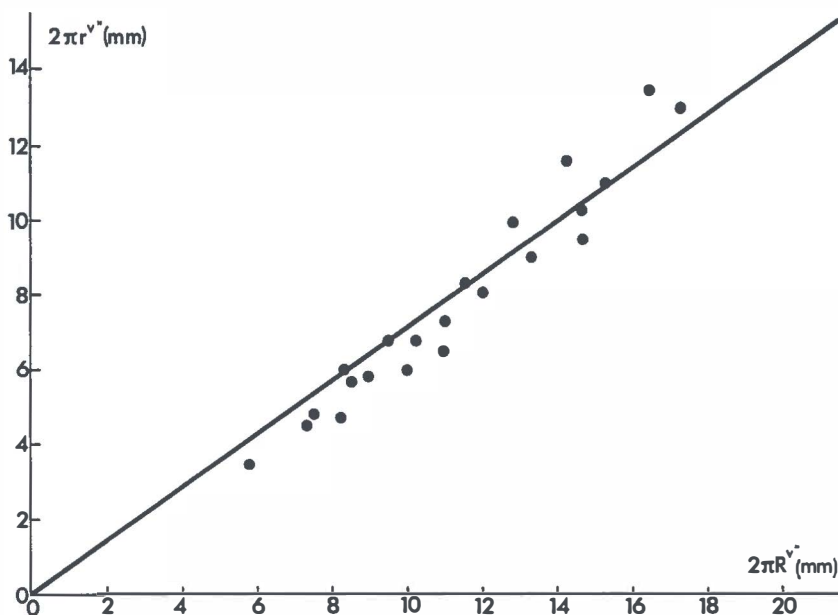


Fig. 26 Relatie tussen de binnenomtrek ( $2\pi \cdot r^{v*}$ ) en de buitenomtrek ( $2\pi \cdot R^{v*}$ ) van segmenten van de R.desc.ant. en de R.circumfl. in vitro.

uitgenomen en gedurende 24 h in een 0.9% NaCl-oplossing bij 4°C bewaard, waarna ze werden overgebracht in een 8% formaline-oplossing. Na fixatie werden op de gemerkte plaatsen dwarscoupes van de vaten gemaakt. De coupes, 10 van de R.desc.ant. en 12 van de R.circumfl., werden gekleurd met haematoxyline-eosine. Van de verkregen coupes werden microfoto's gemaakt met een vergroting van  $20\times$ . Vervolgens werden de buitenomtrek ( $2\pi \cdot R^{v*}$ ) en de binnenomtrek ( $2\pi \cdot r^{v*}$ ) van de bloedvaten bepaald door op de foto deze met behulp van een curvimeter te meten en door 20 te delen (fig. 26). Aannemend dat tussen beide omtrekken een verband bestaat van de gedaante  $y = ax$ , werd de regressielijn berekend:

$$2\pi \cdot r^{v*} = 0.71 \times 2\pi \cdot R^{v*} \quad (4.2)$$

Door statistische bewerking van bovenstaande gegevens, waarbij tevens die over de in vivo gemeten buitendiameter ( $2R^v$ ) werden betrokken<sup>(1)</sup>, kon de volgende veronderstelling aannemelijk worden gemaakt: tussen de – onbekende – binnendiameter in vivo en de

<sup>(1)</sup> De statistische bewerking van de meetgegevens werd uitgevoerd door Prof. Dr. A. G. de Wilde, Anatomisch-Embryologisch Laboratorium, Rijksuniversiteit Groningen.

binnenomtrek in vitro bestaat een zelfde relatie als tussen de buitendiameter in vivo en de buitenomtrek in vitro.

$$2 r^v = 0.71 \times 2 R^v \quad (4.3)$$

Uit deze vergelijking volgt dan door een korte bewerking

$$A_i^v = 0.396 (2R^v)^2 \quad (4.4)$$

Bij de bepaling van  $A_i^v$  uit  $2R^v$  kan een betrekkelijk grote fout optreden als gevolg van de afleesonnauwkeurigheid bij de meting van de buitendiameter van het bloedvat in vivo, die  $\pm 0.25$  mm bedraagt. Dit betekent, waar voor  $2R^v$  gemiddeld een waarde van 3.5 mm wordt gevonden, een variatiebreedte in de bepaling van  $A_i^v$  van  $\pm 15\%$ . De variatiebreedte in de bepaling van  $-\Delta A_i^v/A_i^v$ , de relatieve verkleining van  $A_i^v$  door de constrictorwerking, is niet groter en in het algemeen zelfs kleiner daar de relatieve verkleining meestal groter is dan 70%.

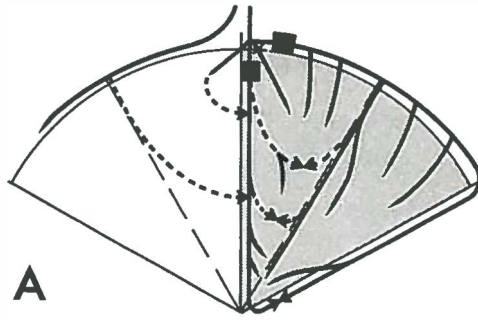
# Gestandaardiseerd opwekken van myocardischemie

*Hoofdstuk 5*

## 5.1 *Inleiding*

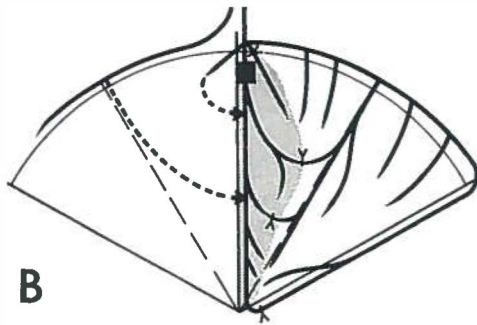
Het doel van de in dit hoofdstuk beschreven experimenten was om het opwekken van ischemie in de wand van de linker ventrikel te standaardiseren. In het bijzonder werd er naar gestreefd een toestand van chronische potentiële hypoxie te laten ontstaan. Om arterio-arteriële verbindingen tussen een geïmplanteerde A.m.i. en het linker coronairvatsysteem te laten ontwikkelen, is het praktisch deze toestand hetzij in de gehele wand van de linker ventrikel, hetzij in de voorwand te realiseren. In het eerste geval is het gebied waarin vraag naar arterieel bloed bestaat groot, in het tweede geval klein. Het opwekken van chronische potentiële hypoxie van de achterwand van de linker ventrikel is voor dit onderzoek niet zinvol, omdat het implanteren van een A.m.i. ter plaatse veel moeilijker is dan in de voorwand.

Er werden 3 operatieve methoden getoetst, waarvan in eerste instantie kon worden verwacht dat zij tot het gestelde doel zouden leiden. Bij de keuze ervan stonden de in paragraaf 4.2.2 beschreven functionele aspecten van het arteriële coronairvatsysteem centraal. Door de aanwezigheid van een groot aantal intercoronaire anastomosen in de voorwand van de linker ventrikel, die zich tot functionerende collateralen kunnen ontwikkelen, is dit deel van de hartspeer in hoge mate tegen het effect van afsluiting van de R.desc.ant. beschermd. Het is dan ook niet te verwachten, dat het uitsluitend aanbrengen van een constrictor om de R.desc.ant. blijvende ischemie veroorzaakt. Een goed resultaat is mogelijk wel te verkrijgen wanneer constrictie van de R.desc.ant. wordt gecombineerd met onderbinding van een of meer intercoronaire anastomosen. Daarentegen lijkt het wanneer ischemie in de gehele wand van de ventrikel wordt nagestreefd, niet noodzakelijk om anastomosen te onderbinden, daar in dit geval zowel om de R.desc.ant. als om de R.circumfl. constrictoren zullen moeten worden geplaatst. Welke methode ook wordt gevolgd, voorkomen dient in elk geval te worden, dat proximaal van de constrictoren ontspringende secundaire takken een bijdrage in de bloedvoorziening van het bedreigde gebied kunnen leveren. Deze takken moeten altijd worden geligeerd.

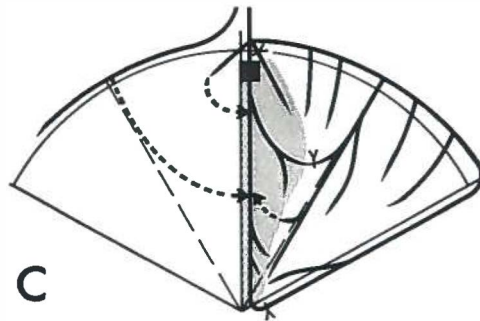


**A**

*Fig. 27* Schematisch overzicht van de methoden die kunnen worden gevolgd voor het opwekken van gestandaardiseerde myocardiëchemie in (A) de gehele wand van de linker ventrikel, (B) en (C) de voorwand van de linker ventrikel. Het gebied waarin ischemie optreedt, is gearceerd. Wegen via welke een collaterale circulatie kan optreden, zijn met gestippelde pijlen aangegeven. Zie voor het vaatpatroon fig. 12.



**B**



**C**

■ = constrictor   Y = ligatuur   ■ = ischemie

Ischemie van de gehele wand van de linker ventrikel, met uitzondering van het septum, wordt veroorzaakt door het aanbrengen van ameroidconstrictoren om de R.desc.ant. en de R.circumfl., wanneer tevens de secundaire takken die proximaal van de constrictoren uit de R.desc.ant. en de R.circumfl. ontspringen, worden geligeerd. De constrictoren moeten zo proximaal mogelijk om de bloedvaten worden aangebracht. Een collaterale circulatie naar het bedreigde gebied kan tot stand komen via de vertakkingsgebieden van de R.sept. en de A.coron.d. Als de R.desc.ant. en de R.circumfl. niet in dezelfde mate worden gecomprimeerd, kan ook een collaterale circulatie ontstaan via intercoronaire anastomosen (fig. 27 A). Het aanbrengen van een ameroidconstrictor om de R.desc.ant. alleen leidt tot ischemie van de voorwand van de linker ventrikel, wanneer alle intercoronaire anastomosen en tevens de secundaire takken die proximaal van de constrictor uit de R.desc.ant. ontspringen, worden geligeerd. Een collaterale circulatie naar het bedreigde gebied kan tot stand komen via de vertakkingsgebieden van de R.sept. en de A.coron.d. (fig. 27 B). Het aanbrengen van een ameroidconstrictor om de R.desc.ant. leidt ook tot ischemie van de voorwand van de linker ventrikel wanneer slechts een deel van de intercoronaire anastomosen, samen met de reeds genoemde secundaire takken, wordt geligeerd. Een collaterale circulatie kan in dit geval tot stand komen via de niet-geligeerde intercoronaire anastomosen en via de vertakkingsgebieden van de R.sept. en de A.coron.d. (fig. 27 C).

## 5.2 *Materiaal en methoden (series C, D en E)*

Voor het toetsen van de 3 operatieve methoden werden de series C, D en E opgezet. In serie C (tabel IV) bestaande uit 12 honden, is ischemie opgewekt in de gehele wand van de linker ventrikel volgens de methode aangegeven in fig. 27 A. In serie D (tabel V), bestaande uit 16 honden, is ischemie opgewekt in de voorwand van de linker ventrikel. Bij de ene helft van deze serie is de operatie uitgevoerd volgens de methode van fig. 27 B (D I), bij de andere (D II) volgens de methode van fig. 27 C. In beide series van experimenten zijn de proximaal van de constrictor(en) ontspringende, niet-anastomoserende secundaire takken centraal geligeerd, direct na de oorsprong uit de primaire tak. De ameroidconstrictoren waren van het type III en zijn zo proximaal mogelijk, zonder initiële vernauwing van het bloedvat te veroorzaken, om de coronairarteriën aangebracht. In een controlegroep (serie E), bestaande uit 5 honden, zijn juist om het bloedvat passende ringen van perspex zonder ameroidbuis aangebracht om de R.desc.ant. en de R.circumfl., waarbij onderbinding van secundaire takken achterwege is gelaten.

Postoperatief is in een aantal gevallen van serie C en D coronair-



angiografie verricht, bij voorkeur niet eerder dan dat maximale vernauwing van de constrictoren was bereikt. Bij alle dieren van de series C, D en E werd het ontwikkelen van myocardischemie in de tijd gevolgd met behulp van het ECG. Hierbij is de volgende werkwijze gehanteerd. Gedurende de eerste 14 d na de operatie is het ECG in rust om de dag geregistreerd, hierna tot de 90e post-operatieve dag eenmaal per week en verder eenmaal per maand. Een telemetrisch ECG na inspanning werd bij de honden van de series C en D opgenomen, wanneer het ECG in rust een constant patroon vertoonde en bij de honden van serie E na 3 maanden. Postmortaal angiografisch onderzoek van het coronairvatsysteem is verricht om de aanwezigheid van functionerende collateralen aan te tonen. Het stroombed van de A.coron.sin. van de preparaten van serie C werd opgespoten via het ostium coronarium sinistrum, dat van de preparaten van serie D via de R.circumfl. Tevens is de vernauwing van de ingeklemde arteriesegmenten bepaald en de uitbreiding en lokalisatie van ontstane myocardinfarcten.

### 5.3 Resultaten

De resultaten van de experimenten van serie C zijn samengevat in tabel IV. De mortaliteit is hoog. Van de 11 honden die in de periode van 104 d na de operatie stierven, is geen enkele vrij van afwijkingen in het ECG. Hoewel de doorsnede van de coronairarteriën slechts in enkele gevallen extreem was verkleind, hadden deze dieren alle myocardinfarcten. In één geval (exp. 221) kon postmortaal het bestaan van een collaterale circulatie in vivo via een over de atria verlopende arterie tussen de A.coron.d. en de R.circumfl., aannemelijk worden gemaakt. Eén hond bleef langdurig in leven en werd 200 d na de operatie gedood. Bij dit dier zijn geen ECG-afwijkingen gevonden en bij postmortaal onderzoek bleek een geringe constrictie van de coronairarteriën te bestaan, terwijl noch collateralen, noch een myocardinfarct aantoonbaar waren. Fig. 28 geeft een voorbeeld van een experiment van serie C, waarbij een groot myocardinfarct is ontstaan. De lokalisatie van het infarct is goed met de ECG-gegevens te correleren. Het infarct strekt zich over de gehele lengte van de voorwand van de linker ventrikel en het onderste deel van het septum uit en terwijl in de afleidingen II, III en aVF een depressie van het ST-segment bestaat, is in alle precordiale afleidingen een elevatie ervan aanwezig.

De resultaten van de experimenten van serie D I zijn samengevat in tabel V. De mortaliteit bedraagt 100%. Bij alle dieren waren afwijkingen in het ECG aantoonbaar. Ook bij deze experimenten ontstond zonder uitzondering een infarct, hoewel de doorsnede van de ingeklemde coronairarterie slechts in enkele gevallen extreem

*Tabel IV* Overzicht van experimenten gericht op het verkrijgen van gestandaardisee myocardischemie in de gehele wand van de linker ventrikel (serie C)

Exp.	Ligering <sup>(1)</sup> (%)	Afloop p.o. <sup>(2)</sup> (d)	Coronairangiogram in vivo <sup>(3)</sup>		ECG in rust		
	niet-anast. takken	dood gedood	p.o. <sup>(2)</sup> (d)	anast.	aritm. QRS- ST>0.1mV afw. <sup>(4)</sup> ST<-0.1n		
278	18	5			+	—	+
304	11	9			+	—	+
266	7	10			+	—	+
208	20	12			+	—	+
221	18	13			+	—	+
298	17	19			—	—	+
219	20	23			+	—	+
206	17	40			—	—	+
289	9	83			—	—	+
224	15	90			+	—	+
237	20	104	90	—	+	+	+
270	14	200	148	—	—	—	—

<sup>(1)</sup> Het aantal geligeerde niet-anastomoserende takken in de vertakkingsgebieden van R.desc.ant. en de R.circumfl. is uitgedrukt als percentage van het totale aantal n anastomoserende takken in deze gebieden.

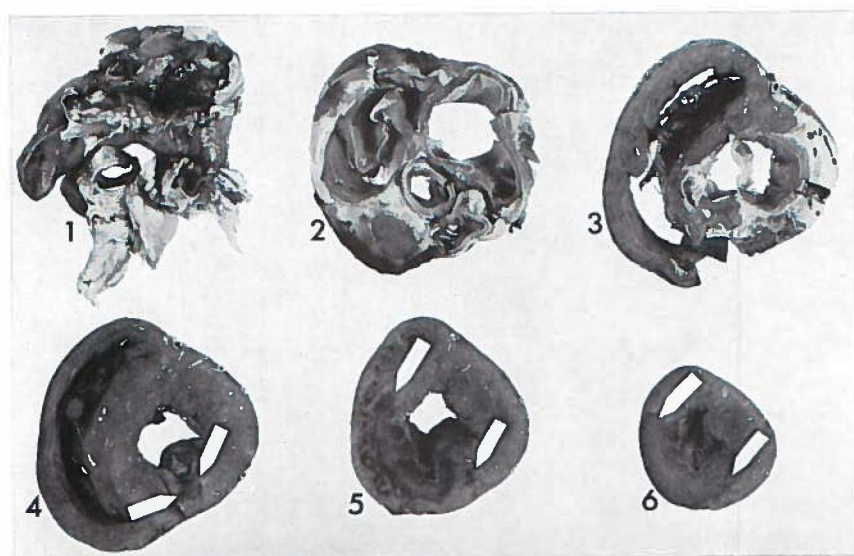
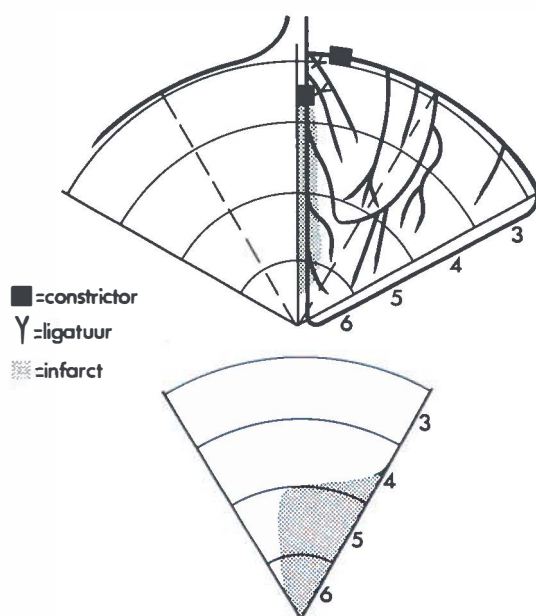
<sup>(2)</sup> p.o. = post operationem.

<sup>(3)</sup> Onderzocht is het bestaan van functionerende anastomosen van de R.desc.ant. de R.circumfl. met de R.sept. en de A.coron.d.

<sup>(4)</sup> QRS-afw. =  $|Q|/|R| > 0.2$  in  $V_C$ ;  $|Q|/|R| > 1.0$  in II, III, aVF,  $V_D$ ; Q in a'  $V_A$ ,  $V_B$ .

ECG na inspanning	Coronair-angiogram post mortem <sup>(6)</sup>	Coronair-arterie vernauwing (%) <sup>(6)</sup>	Infarct
<sup>2)</sup> (d) aritm. QRS- ST>0.1 mV afw. <sup>(4)</sup> ST<—0.1 mV	anast.	R.desc. ant. R.cir-cumfl.	lokalisatie <sup>(7)</sup> grootte
	—	97 94	A.S. + A.I. groot
	—	77 77	A.S. + A.I. + S.S. klein
	—	77 86	A.S. + S.S. klein
	—	76 87	A.S. + S.S. klein
	+ (atrieel)	74 80	A.S. + A.I. + S.I. groot
	—	94 93	A.S. + A.I. + S.I. groot
	—	99 99	A.S. + A.I. groot
	—	100 100	A.S. klein
86 — — —	—	89	A.S. klein
84 — — +	—	83 84	A.S. klein
80 — — —	—	90 91	A.S. klein
89 — — —	—	81 74	geen infarct

nderzocht is het bestaan van anastomosen van de R.desc.ant. en de R.circumfl. de R.sept. en de A.coron.d.  
 e relatieve verkleining van de doorsnede van het lumen van de coronairarterie ter yte van het midden van de constrictor is uitgedrukt als percentage van de oorspron- ke doorsnede ter plaatse ( $(- \Delta A_i^? / A_i^?) \times 100\%$ ).  
 oor de gebruikte afkortingen zie fig. 10 en p. 53.



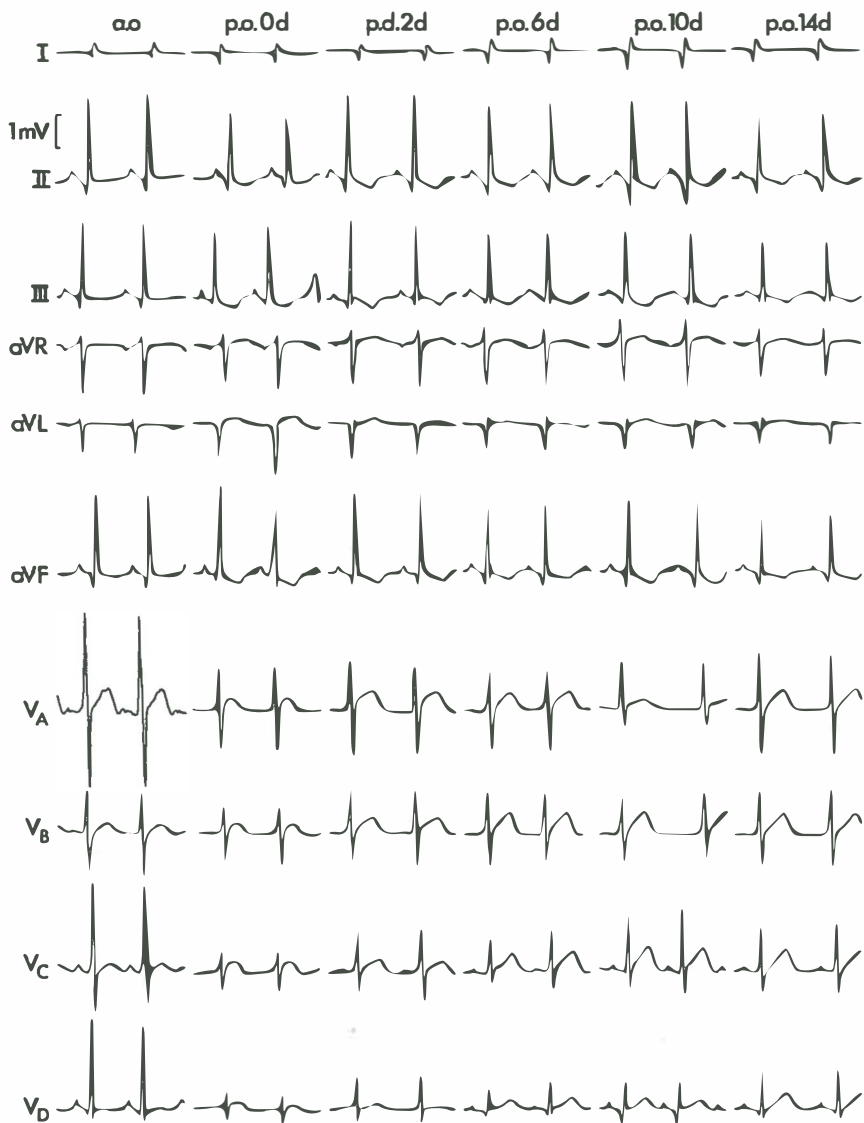


Fig. 28 Exp. 298, serie C. In het schema zijn aangegeven het vertakkings- en anastomoseringspatroon van het linker arteriële coronairvatsysteem bij operatie, de plaats van de constrictoren en ligaturen, de lokalisatie van het infarct en van het sneevlak van de gefotografeerde plakken. Niet in het schema genummerde plakken zijn genomen van de atria. De witte pijlen in de coupes geven de uitbreiding van het infarct aan. Van het ECG in rust in de verschillende afleidingen zijn afgebeeld de registratie voor operatie (a.o.) en registraties na operatie (p.o.).

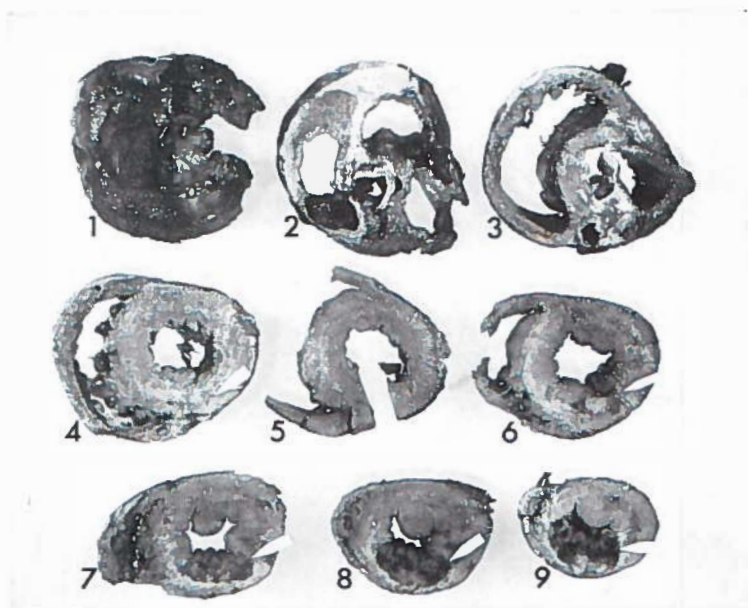
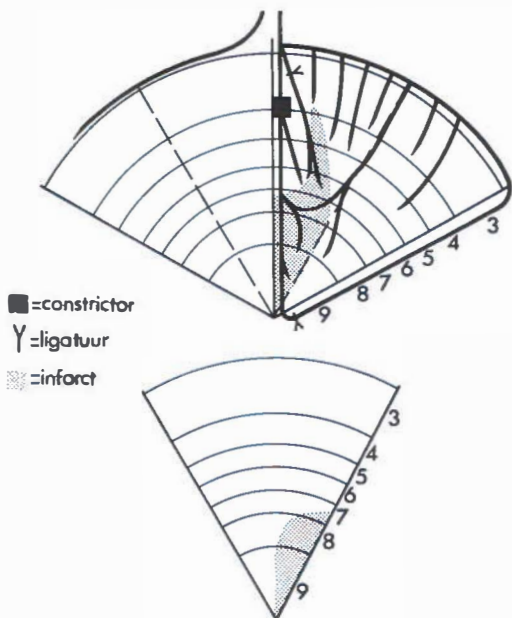
Tabel V    Overzicht van experimenten gericht op het verkrijgen van gestandaardiseerde myocardischemie in de voorwand van de linker ventrikel (serie D)

Exp.	Ligering <sup>(1)</sup> (%)		Afloop p.o. <sup>(2)</sup> (d)	Coronairangiogram in vivo <sup>(3)</sup>		ECG in rust			ECG 1	
	inter- coron. anast.	niet- anast. takken	dood gedood	p.o. <sup>(2)</sup> (d)	anast.	aritm.	QRS- afw. <sup>(2)</sup>	ST > 0.1 mV ST < -0.1 mV	p.o. <sup>(2)</sup> (d)	aritm.
D I										
500	100	0	5			+	—	+		
156	100	71	9			+	+	+		
387	100	0	10			—	+	—		
366	100	25	14	14	—	+	—	—		
338	100	18	17			+	+	+		
364	100	17	17			—	+	+		
326	100	0	19			—	—	+		
131	100	0	160	71	+	+	+	+		
D II										
499	50	0	26			—	—	+		
495	75	0		135	120	—	—	—	119	—
398	68	33	270		270	+	+	—	52	+
78	33	23		270	270	—	—	+	86	—
84	67	0		279	279	—	+	+	83	—
132	80	37		287		—	—	+		
100	75	20		300	24	+	+	+		
497	75	0	487	480	—	—	—	—	475	—

<sup>(1)</sup> Het aantal geligeerde intercoronaire anastomosen is uitgedrukt als percentage van het totale aantal intercoronaire anastomosen. Het aantal geligeerde niet-anastomoserende takken in de vertakkingsgebieden van de R.desc.ant. en de R.circumfl. is uitgedrukt als percentage van het totale aantal niet-anastomoserende takken in deze gebieden.

oefening	Coronairangiogram post mortem			Coronair- arterie-vernau- wing (%) (2)	Infarct	
S- ST > 0.1 mV (2) ST < -0.1 mV	anast. R.desc.ant.met R.circumfl. R.sept. A.coron.d.			R.desc.ant.	lokalisatie(2)	grootte
	—		—	73	A.I. + P.I.	klein
	—	—	—	78	A.S. + P.S. + P.I.	groot
	—		—	80	A.I. + P.I. + S.I.	klein
	—		—	99.5	A.S. + A.I.	klein
	—		—	81	A.S. + A.I. + S.I.	groot
	—		—	99	A.S. + A.I. + S.I.	groot
	—		—	88	A.S. + A.I. + P.I.	klein
	+		—	100	A.S. + A.I. + P.I.	groot
	—	—	—	74	A.I.	
—	+	+	—	100	geen infarct	
—	+		—	100	A.I.	klein
—	+	+	—	100	A.S. + A.I.	klein
—	+	+	—	100	A.S. + A.I.	klein
	+	+	—	100	A.S. + A.I. + P.I.	groot
	+	+	+	100	A.S. + A.I.	klein
—	—	—	—	76	geen infarct	

conform tabel IV.  
 Onderzocht is het bestaan van functionerende anastomosen van de R.desc.ant. met  
 R.circumfl., de R.sept. en de A.coron.d.





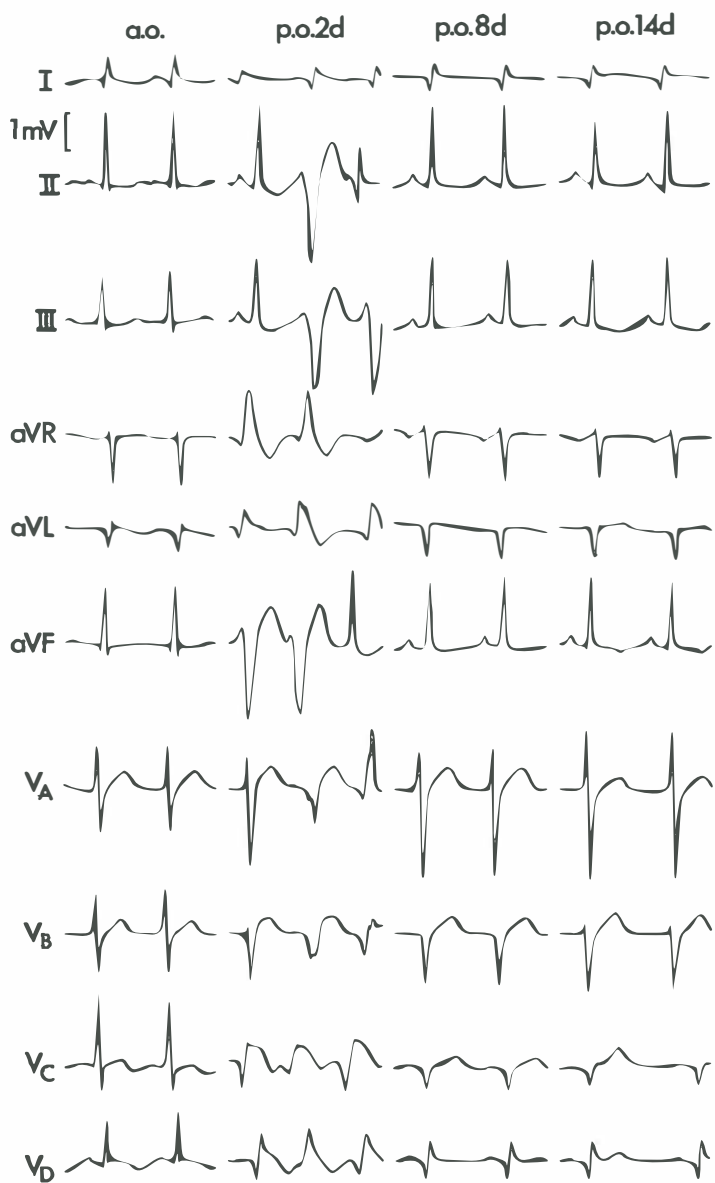
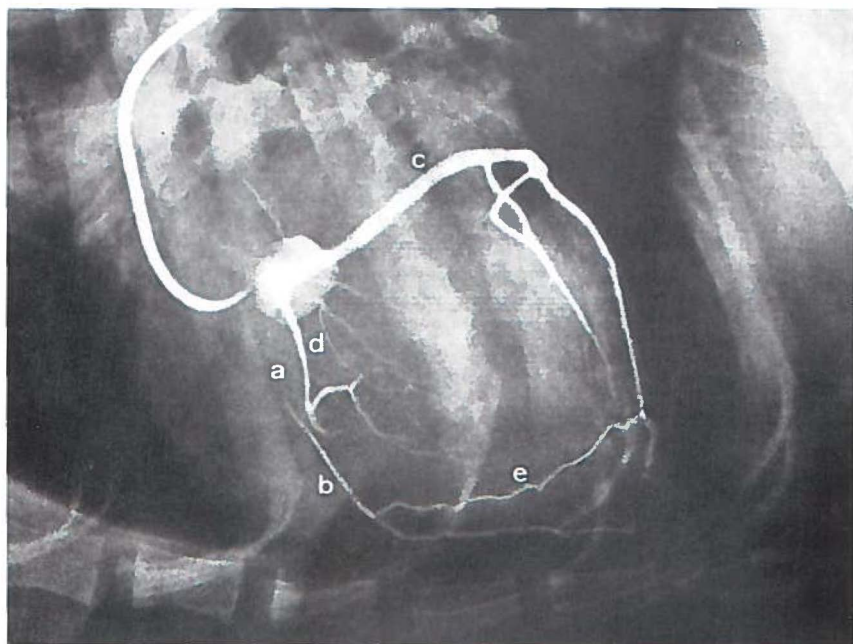
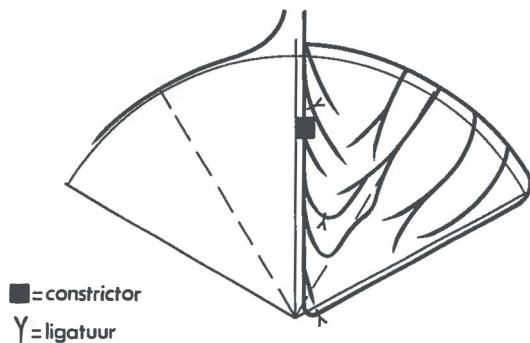
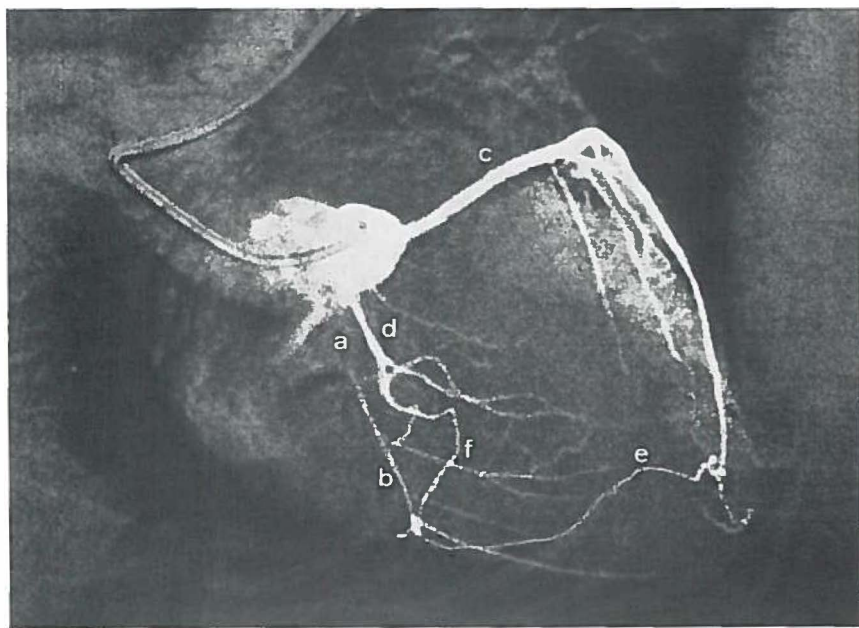
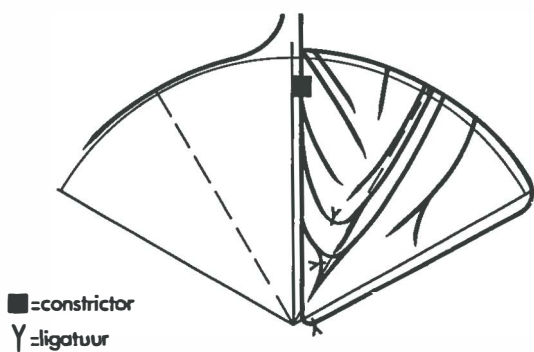


Fig. 29 Exp. 338, serie D I. Zie voor verklaring fig. 28.



*Fig. 30* Exp. 84, serie D II. In het schema zijn aangegeven het vertakkings- en anastomoseringspatroon van het linker arteriële coronairvatsysteem bij operatie en de plaats van de constrictor en ligaturen. Coronairangiogram, 279 d na operatie: subselectieve injectie met de hand juist voor het ostium coronarium sinistrum, gemodificeerde catheter volgens Judkins, 3 ml isopaque® 60%, dwarse opname. Gemarkeerd zijn (a) de plaats van de constrictor, (b) de R. desc. ant., (c) de R. circumfl., (d) de R. sept. en (e) de collaterale tussen het vertakkingsgebied van de R. circumfl. en dat van de R. desc. ant.



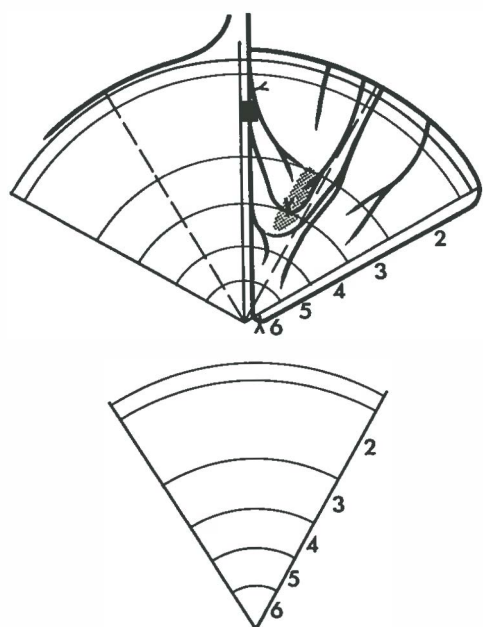
*Fig. 31* Exp. 495, serie D II. Het coronairangiogram is 120 d na operatie gemaakt. Met (f) is gemarkeerd de collateraal tussen het vertakkingsgebied van de R. sept. en dat van de R. desc. ant. Zie voor verdere verklaring fig. 30.

afnam. Bij één hond (exp. 131) die het langst bleef leven, kon in vivo en postmortaal een collaterale circulatie vanuit het vertakkingsgebied van de R.circumfl. naar dat van de R.desc.ant. worden aangetoond. Fig. 29 geeft een voorbeeld van een experiment van serie D I, waarbij het infarct zich over de gehele lengte van de voorwand van de linker ventrikel en het onderste deel van het septum uitstrekt. In alle precordiale afleidingen was postoperatief aanvankelijk een sterke elevatie van het ST-segment aanwezig, blijvend gevolgd door een diep Q-dal in de afleiding  $V_C$ . De eerste dagen na de operatie bestond multifocale ventriculaire extrasystolie.

In serie D II (tabel V) is slechts één hond betrekkelijk vroeg postoperatief gestorven, de overige zijn blijven leven. Bij 6 van de langdurig overlevende honden werd in vivo een coronairangiogram gemaakt, waarop met één uitzondering, functionerende collateralen van het vertakkingsgebied van de R.circumfl. en/of van de R.sept. naar dat van de R.desc.ant. aantoonbaar waren. Fig. 30 toont het coronairangiogram van exp. 84, waarop de aanwezigheid van een functionerende collateraal tussen het vertakkingsgebied van de R.circumfl. en dat van de R.desc.ant. fraai is te zien. Een collateraal van dit type is ook gevonden in exp. 495, maar hier is bovendien nog een verbinding aanwezig tussen het vertakkingsgebied van de R.sept. en de R.desc.ant. (fig. 31). De op de preoperatieve beoordeling gebronde voorspelling over de ontwikkeling van bepaalde functionerende collateralen blijkt, ook in andere experimenten van serie D II, bevestigd te worden door de bevindingen bij coronairangiografie. Het ECG in rust en na inspanning toont alleen afwijkingen in die gevallen waarbij postmortaal een infarct werd gevonden. Het was niet mogelijk bij alle honden van serie D II een ECG na inspanning te registreren. Onder invloed van de inspanning treedt eenmaal een multifocale ventriculaire extrasystolie op (fig. 32), in de andere gevallen wijkt het ST-segment meer dan 0.1 mV van de basislijn af (fig. 33). Op grond van de bevindingen van niet minder dan 6 van de 8 postmortale coronairangiogrammen is de aanwezigheid van een collaterale circulatie in vivo aannemelijk te maken. Op de coronairangiogrammen in vivo zijn geen collateralen te zien, die niet ook op het postmortale angiogram naar voren komen. Bij alle honden die een infarct hebben, is de uitbreiding ervan, met uitzondering van exp. 132, gering. Desondanks is in bijna alle gevallen de R.desc.ant. volledig gecompromeerd.

De 5 honden van de controleserie E bleven alle in leven en vertoonden in een periode van 3 maanden na de operatie, noch in rust, noch bij belasting ECG-afwijkingen. Bij postmortaal onderzoek werden geen afwijkingen gevonden.

Tabel VI geeft een overzicht van de elektrocardiografische gegevens van de series C en D, samen met de lokalisatie en de grootte



■ = constrictor  
 Y = ligatuur  
 ■ = infarct

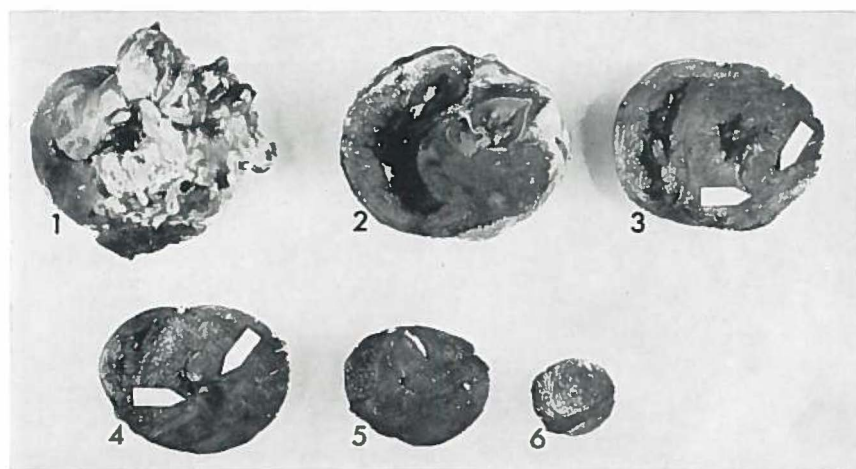
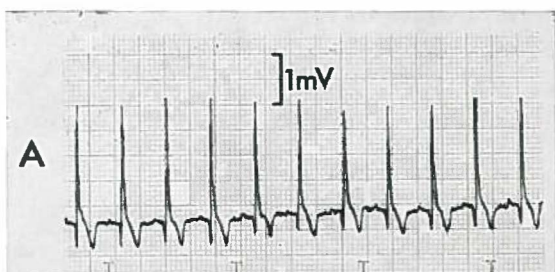


Fig. 32 Exp. 398, serie D II. Van het ECG bij een belastingsproef (52 d p.o.) zijn afgebeeld de registratie voor belasting (A) en een registratie 10 min na de belasting (B). Zie voor verklaring van het schema en de foto fig. 28.

Tabel VI Lokalisatie van het myocardinfarct en elektrocardiografische bevindingen 28 honden, geopereerd voor het verkrijgen van gestandaardiseerde myocardische (serie C en D)

Exp.	Infarct		Q / R									
	lokalisatie	grootte	II	III	aVR	aVF	V <sub>A</sub>	V <sub>B</sub>	V <sub>C</sub>	V <sub>D</sub>		
206	A.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
224	A.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
237	A.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	2.0		
289	A.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
398	A.I.	klein	—	—	—	—	—	—	2.0	2.0		
499	A.I.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
78	A.S. + A.I.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
84	A.S. + A.I.	klein	—	—	—	—	—	—	0.5	—		
100	A.S. + A.I.	klein	1.5	—	—	1.5	—	—	—	—		
366	A.S. + A.I.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
219	A.S. + A.I.	groot	—	—	—	—	—	—	—	—		
278	A.S. + A.I.	groot	—	—	—	—	—	—	—	—		
156	A.S. + P.S. + P.I.	groot	3.0	Q <sup>(1)</sup>	—	4.0	—	—	3.0	2.0		
326	A.S. + A.I. + P.I.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
131	A.S. + A.I. + P.I.	groot	—	—	—	—	—	Q <sup>(1)</sup>	Q <sup>(1)</sup>	—		
132	A.S. + A.I. + P.I.	groot	—	—	—	—	—	—	—	—		
500	A.I. + P.I.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
387	A.I. + P.I. + S.I.	klein	—	—	—	—	—	—	0.5	—		
208	A.S. + S.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
266	A.S. + S.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
304	A.S. + A.I. + S.S.	klein	—	—	—	—	—	—	—	—		
298	A.S. + A.I. + S.I.	groot	—	—	—	—	—	—	—	—		
221	A.S. + A.I. + S.I.	groot	—	—	—	—	—	—	—	—		
338	A.S. + A.I. + S.I.	groot	—	—	—	—	—	Q <sup>(1)</sup>	Q <sup>(1)</sup>	—		
364	A.S. + A.I. + S.I.	groot	—	—	—	—	—	Q <sup>(1)</sup>	2.5	—		
270	} geen infarct		geen afwijkingen									
495												
497												

<sup>(1)</sup> Q = het voorkomen van uitsluitend een Q-dal.

ST(mV)									
I	II	III	aVR	aVL	aVF	V <sub>A</sub>	V <sub>B</sub>	V <sub>C</sub>	V <sub>D</sub>
—	—0.15	—	—	—	—	0.2	0.25	0.2	0.15
—	—0.2	—0.2	—	—	—0.2	0.2	0.2	0.2	0.15
—	—0.2	—0.2	—	—	—0.15	—	0.2	0.2	0.15
—	0.15	0.2	—	—	0.15	0.3	0.2	0.2	0.2
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	0.4	—	—	—
—	—0.15	—0.2	—	—	—0.2	—	—	—0.15	0.15
—	—	0.2	—	—	—0.15	—	—	—	—
—	—0.35	—0.15	0.2	—	—0.2	0.15	—	—	—
—	—0.2	—0.15	—	—	—0.2	—	—	0.2	—
—	—	—0.4	—0.15	0.2	—	0.2	—0.5	—0.5	—0.4
—	0.15	—	—	—	—	0.2	0.15	—	—
—	—	—	—	—	—	0.2	—	—	—
—	—0.2	—	0.15	—	—0.2	—	—	—	—
—	—0.5	—0.5	0.2	—	—0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
—	—	—0.2	—	—	—	0.4	0.25	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—0.2	—0.15
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—0.15	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—0.2	—	0.15	—	—0.2	0.5	0.3	0.2	—
—	—	—	—	—	—	0.3	0.25	0.2	—
—	—0.2	—0.2	—	—	—0.2	0.25	0.3	0.2	0.15
—	—	—	—	—	—	0.3	0.2	0.2	0.2
—	—	—	—	—	—	0.3	0.3	0.4	0.25
—	0.3	—0.2	0.2	—	—0.3	0.4	0.3	—	—

geen afwijkingen



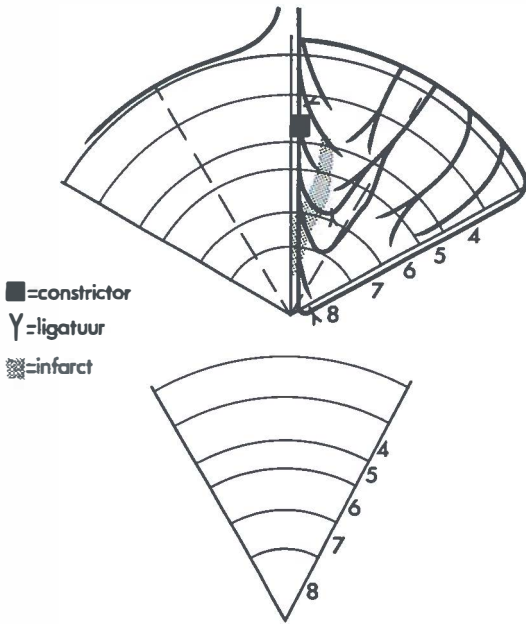
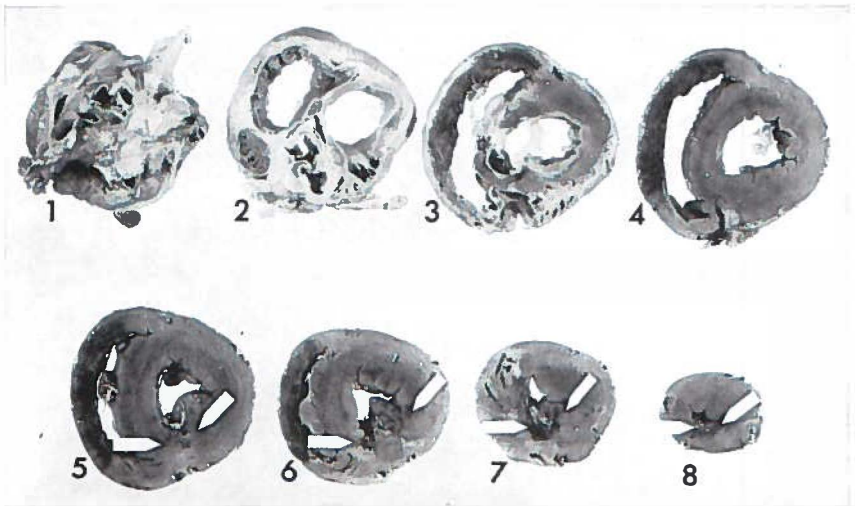
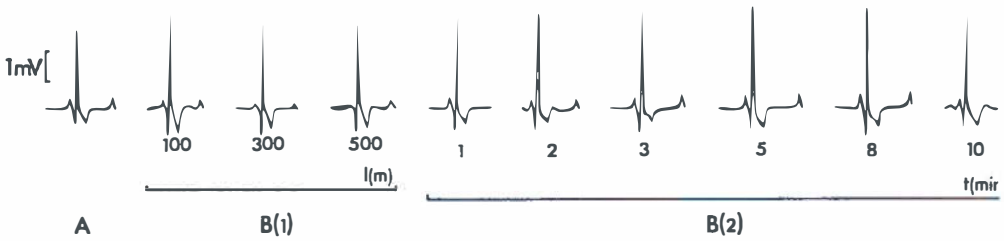


Fig. 33 Exp. 84, serie D II. Van het ECG bij een belastingsproef (83 d p.o.) zijn afgebeeld de registratie voor belasting (A), 3 van de registraties tijdens het eerste deel van de belastingsproef (B(1)) en 6 van de registraties tijdens de periode van 10 min na de inspanning (B(2)). Zie voor verklaring van het schema en de foto fig. 28.





van de infarcten. Alleen de grootste afwijkingen van het postoperatief gevolgde ECG zijn in de tabel vermeld. Het blijkt dat elk infarct, hoe klein ook, zich te eniger tijd in het ECG verraaft, hetzij door een aritmie, hetzij door een abnormaal QRS-complex of ST-segment in een van de afbeeldingen. Pericardiotomie, uitgevoerd voor het plaatsen van ameroidconstrictoren of ringen van perspex (serie E) geeft, zolang geen infarct ontstaat, geen ECG-afwijkingen volgens de elders gedefinieerde criteria.

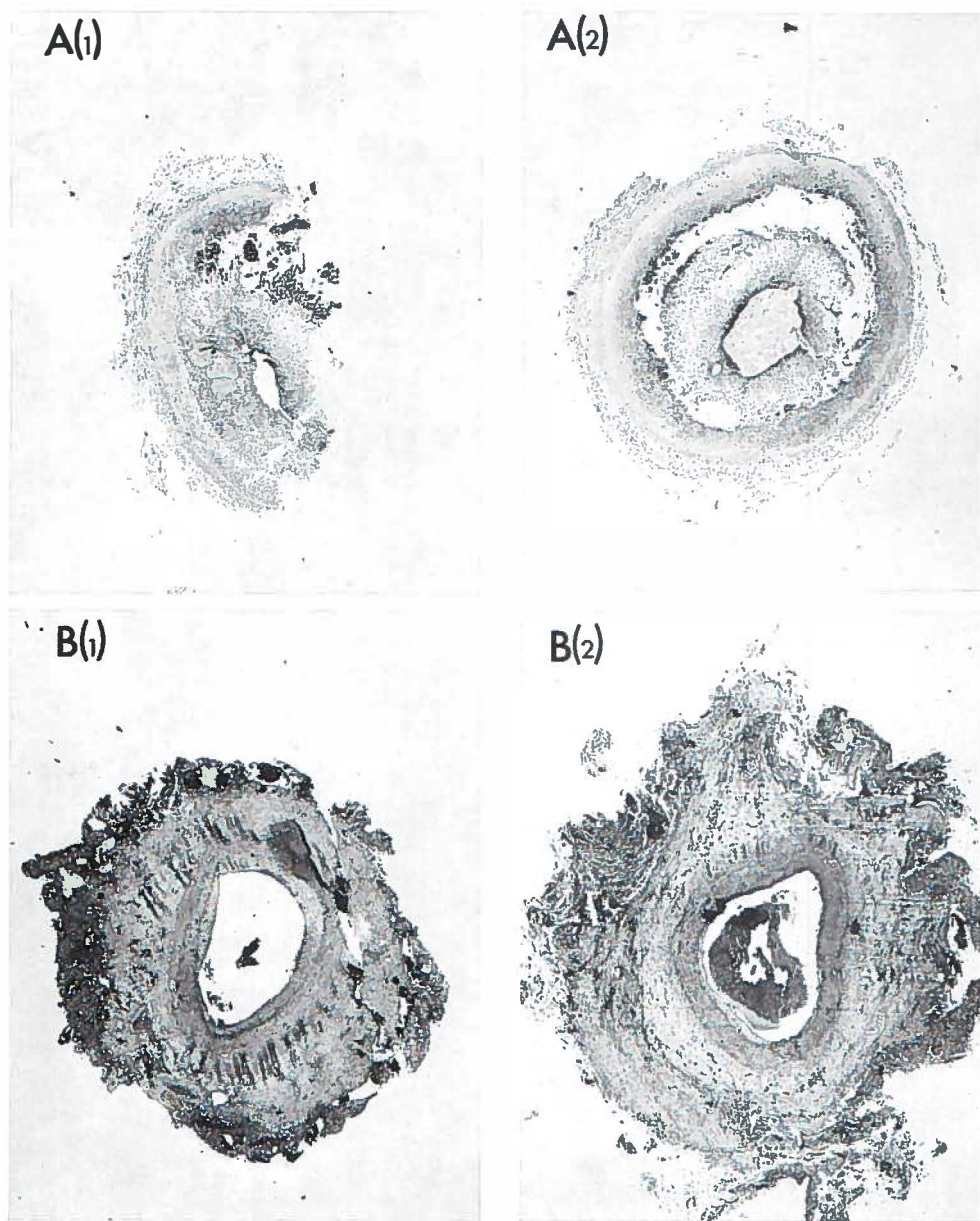
In tabel VII zijn samengevat de gegevens van het postoperatief ECG en de histopathologie van de infarcten bij de series C en D. In de experimenten waarbij later een infarct wordt gevonden, zijn ECG-afwijkingen dikwijls al direct na operatie ontstaan. In geen

*Tabel VII* Histopathologie van het myocardinfarct en van het in de tijd gevolgde ECG bij 28 honden, geopereerd voor het verkrijgen van gestandaardiseerde myocardischemie (serie C en D)

Exp.	Infarct	QRS-afw. <sup>(2)</sup>	ST > 0.1 mV ST < -0.1 mV	Dood of gedood
	groep <sup>(1)</sup>	p.o. <sup>(2)</sup> (d)	p.o. <sup>(2)</sup> (d)	p.o. <sup>(2)</sup> (d)
219	I	—	21	23
304	I + II	—	0 - 8	9
221	I + II	—	0 - 8	13
298	I + III	—	0 - 14	19
224	I + V	—	14 - 84	90
278	II	—	0 - 4	5
500	II	—	0 - 4	5
156	II	0 - 8	0 - 8	9
266	II	—	0 - 4	10
387	III	0 - 8	—	10
208	III	—	0 - 8	12
366	III	—	0 - 10	14
338	III	0 - 14	0 - 14	17
364	III	4 - 14	4 - 14	17
326	IV	—	6 - 12	19
499	IV	—	0 - 4	26
206	IV	—	6 - 10	40
289	V	—	0 - 28	83
237	V	8 - 90	0 - 90	104
131	V	10 - 150	0 - 150	160
398	V	6 - 49	—	270
78	V	—	12 - 210	270
84	V	0 - 270	12 - 21	279
132	V	—	0 - 8	287
100	V	8 - 300	0 - 8	300

<sup>(1)</sup> Voor de gebruikte histopathologische groepering zie p. 53.

<sup>(2)</sup> Conform tabel IV.



*Fig. 34* Microfoto's van door ameroidconstrictoren type III ingeklemde arteriesegmenten (1) ter hoogte van het midden van de constrictor, (2) juist binnen de proximale rand van de constrictor. Hematoxyline-eosine kleuring. Vergroting  $20\times$ . A. Exp. 219, 23 d p.o., l. circumfl. uitwendige diameter 3.5 mm, constrictor inwendige diameter 3.5 mm. B. Exp. 237, 104 d p.o., R.circumfl. uitwendige diameter 4.0 mm, constrictor inwendige diameter 4.0 mm.

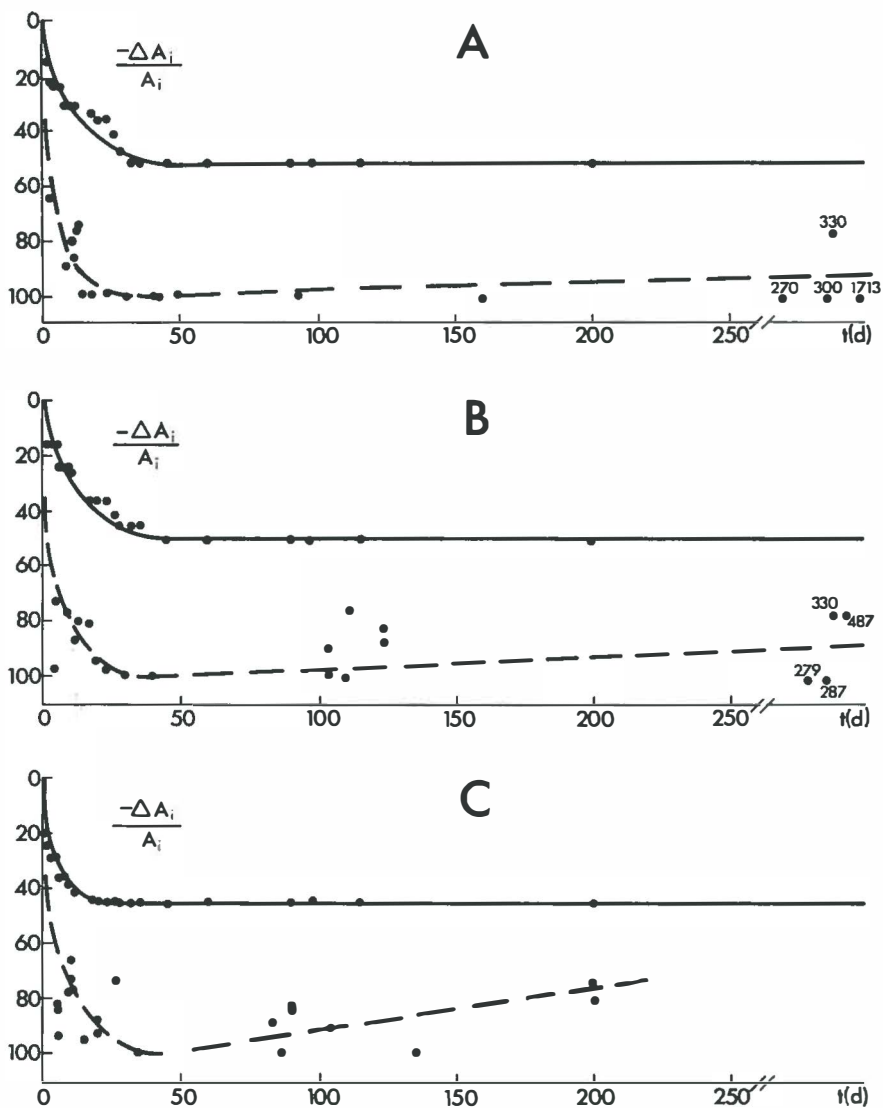


Fig. 35 Relatieve verkleining van de doorsnede van het lumen van een constrictor type III in vitro ( $(-\Delta A_i^v / A_i^v) \times 100\%$ ) en van de doorsnede van het lumen van een ingeklemd arteriesegment in vivo ( $(-\Delta A_i^v / A_i^v) \times 100\%$ ), beide als functie van de tijd (respectievelijk getrokken lijn en streeplijn). Inwendige diameter van de constrictor (= uitwendige diameter van het bloedvat), (A) 3.0 mm, (B) 3.5 mm en (C) 4.0 mm.

enkel geval worden deze later dan 21 d p.o. voor het eerst gevonden. Op de betekenis van de bevindingen zal in de discussie worden ingegaan.

De beschreven experimenten bieden de mogelijkheid om informatie te verkrijgen over het effect van de constrictoren op de coronairarteriën. Bij microscopisch onderzoek van het door de constrictor ingeklemde segment van een coronairarterie, blijkt dat de doorsnede van het vaatlumen ter hoogte van het midden van de constrictor altijd kleiner is dan juist binnen de proximale rand van de constrictor. In fig. 34 zijn voorbeelden gegeven van coupes die van de coronairarterie op de genoemde plaatsen zijn gemaakt. De kleinste van de twee doorsneden wordt gebruikt om de graad van vernauwing van het vat te beoordelen. Op p. 36 is beschreven hoe de doorsnede van een constrictor verandert, wanneer deze wordt bewaard in een 0.9% NaCl-oplossing bij 37°C. Er kan dus een vergelijking worden getroffen tussen de verkleining in vitro van de doorsnede van het lumen van een constrictor ( $\Delta A_{\text{c}}$ ) en de verkleining van de doorsnede van het lumen van het door de constrictor ingeklemde bloedvat ( $\Delta A_{\text{v}}$ ). De gebruikte gegevens zijn deels ontleend aan de experimenten van de series C en D, deels aan andere, hier niet besproken proefnemingen. Onderzocht werd het effect van de constrictoren type III met een inwendige diameter van 3.0, 3.5 en 4.0 mm (fig. 35). Over de graad van vernauwing van coronairarteriën in de periode van 40-90 d na de operatie zijn vrijwel geen gegevens bekend, daar in deze periode weinig preparaten werden verkregen. Uit de figuur blijkt dat zowel  $\Delta A_{\text{c}}$  als  $\Delta A_{\text{v}}$  na ongeveer 30 d maximaal is. De  $\Delta A_{\text{c}}$  blijft in de tijd verder constant. De  $\Delta A_{\text{v}}$ , daarentegen, is in preparaten die laat postoperatief zijn verkregen vaak minder dan in preparaten van 30-40 d na de operatie. In dit verband is de waarneming van belang dat wanneer een constrictor lange tijd is geïmplanterd, resorptie van het ameroid ervan optreedt.

#### 5.4 Discussie

Het opwekken van ischemie in de gehele wand van de linker ventrikel volgens het schema van fig. 27 A, leidt niet tot het gewenste resultaat, te weten het bestaan van een chronische potentiële hypoxie van het myocard bij een langdurig overlevende hond. Alle honden van serie C, op één na, stierven als gevolg van de ingreep. In de veelal korte tijd die na het aanbrengen van de constrictoren ter beschikking stond, heeft zich geen collaterale circulatie naar het bedreigde gebied kunnen ontwikkelen en dikwijls ontstonden grote infarcten. De resultaten van serie C zijn weliswaar slecht, maar door het gebruik van ameroidconstrictoren type III, is de mortaliteit in de eerste week na de operatie wel sterk verminderd vergeleken met die in de

experimenten van serie A (p. 14). De resultaten van de experimenten van serie D I tonen ongeveer hetzelfde beeld als die van serie C.

Betere resultaten zijn verkregen bij de experimenten van serie D II, waarbij een operatie volgens het schema van fig. 27 C werd uitgevoerd. Slechts 1 hond van deze serie (exp. 499) stierf korte tijd na de operatie, waarschijnlijk ten gevolge van een ritmestoring. De voor het verdere onderzoek essentiële vraag moet worden beantwoord of bij de overlevende dieren de gewenste chronische potentiële hypoxie bestond. Het lijkt gewettigd, mede naar analogie van de bij de mens gedane bevindingen, reversibele depressie of elevatie van het ST-segment tijdens belasting als indicator te kiezen voor het bestaan van een dergelijke toestand. ECG-afwijkingen van deze aard, evenals het voorkomen van ernstige ritmestoringen na inspanning, zijn immers te beschouwen als uitingen van een storing in het metabolisme van het myocard, in het bijzonder veroorzaakt door hypoxie.

Wanneer de resultaten van serie D II afzonderlijk worden geanalyseerd, blijkt het volgende. Bij de honden van exp. 132 en 100 bleek een collaterale circulatie tot ontwikkeling te zijn gekomen. Deze dieren waren helaas echter onvoldoende coöperatief dan dat een belastingsproef kon worden uitgevoerd. In deze gevallen is het niet met zekerheid te stellen of een chronische potentiële hypoxie van de voorwand van de linker ventrikel heeft bestaan. In exp. 495 doet zich de situatie voor, dat een goede collaterale circulatie naar het bedreigde gebied aantoonbaar is zonder dat evenwel in het ECG in rust of na inspanning afwijkingen bestaan. Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn, dat de behoefte aan zuurstofrijk bloed in het bedreigde gebied is gedekt door de collaterale circulatie. In feite moet in dit geval dus van een mislukking van de opzet worden gesproken.

Bij 3 honden van serie D II (exp. 78, 84 en 398) zijn naast de bij een klein genezen myocardinfarct behorende afwijkingen van het ECG in rust, reversibele ECG-afwijkingen na inspanning gevonden. Op het coronairangiogram in vivo is een gekronkelde collateraal zichtbaar, die het stroombed van de R.circumfl. met dat van de R.desc. ant. verbindt. Het is goed voorstelbaar, dat in deze gevallen tijdens de inspanning niet werd voldaan aan de behoefte aan zuurstofrijk bloed. Aangenomen wordt dat hier chronische potentiële hypoxie van de voorwand van de linker ventrikel heeft bestaan. Dat tenslotte in exp. 497 noch ECG-afwijkingen noch tekenen van een collaterale circulatie zijn gevonden, is verklaarbaar uit de onvolledige constrictie van de R.desc.ant.

Door de resultaten van de series C en D betreffende de mortaliteit, de coronairangiografie, de elektrocardiografie en het postmortale onderzoek te correleren, komt het volgende naar voren (tabel IV, V en VI). Alle honden die als gevolg van de ingreep stierven, evenals

de overlevende honden met een collaterale circulatie en/of afwijkingen van het ECG hebben een infarct. Honden die zijn blijven leven zonder aantoonbare collaterale circulatie en/of afwijkingen van het ECG, hebben daarentegen geen infarct. Blijkbaar ontstaat óf een myocardinfarct, al dan niet met een chronische potentiële hypoxie, óf het experiment mislukt. In het laatste geval ontstaat geen infarct, maar dan ook geen chronische potentiële hypoxie. De mislukking kan het gevolg zijn van een te geringe constrictie van de coronairarterie of van de ontwikkeling van een collaterale circulatie van een zodanige grootte, dat het bedreigde gebied voldoende zuurstofrijk bloed ontvangt. Dat het met de gebruikte methode niet is gelukt een chronische potentiële hypoxie zonder infarct op te wekken, kan mogelijk als volgt worden verklaard. De afwijkingen in het ECG die het ontstaan van een myocardinfarct signaleren, worden namelijk altijd in een periode van 3 weken na de operatie voor het eerst gevonden (tabel VII). Het is opvallend dat juist in deze periode de vernauwing van de coronairarteriën door de ameroidconstrictoren voor het grootste deel is voltooid (fig. 35). Dit betekent dat het effect van de werking van de constrictoren in vele gevallen dat van het ligeren van de proximaal van de constrictoren ontspringende secundaire takken overlapt. Hierdoor zal het ontstaan van een infarct worden bevorderd.

Uit het bovenstaande is te concluderen dat zolang voor het opwekken van een myocardischemie ameroidconstrictoren worden toegepast, doorgevaaren moet worden tussen de Scylla van het ontstaan van een groot infarct – met de dood als gevolg – en de Charybdis van een te geringe ischemie, die niet tot chronische potentiële hypoxie leidt. De werkwijze gevolgd in de experimenten van serie D II lijkt de grootste betrouwbaarheid te bezitten. De prijs die hierbij wordt betaald voor het onderbinden van de niet-anastomoserende takken, is het ontstaan van een klein langgerekt infarct in de voorwand van de linker ventrikel.

De vraag rijst hoe lang bij toepassen van de methode van serie D II de myocardischemie blijft bestaan. In dit verband is de volgende waarneming van belang. Fig. 35 laat zien, dat zich bij gebruik van de constrictoren type III een merkwaardig verschijnsel voordoet. Ongeveer een maand na het aanbrengen van een constrictor om een coronairarterie, is het bloedvat geoccludeerd. Drie maanden na de operatie echter, bestaat geen afsluiting van het vat meer. Twee factoren spelen hierbij een rol. Enerzijds is gevonden, dat wanneer een constrictor lange tijd is geïmplanteerd, resorptie van het ameroid optreedt. Hiernaast treedt in een aantal gevallen rekanalisatie van het geoccludeerde bloedvat op<sup>104</sup>. Over de graad van vernauwing van coronairarteriën in de periode van 40-90 d na de operatie zijn vrijwel geen gegevens bekend. Men moet er echter verdacht op zijn, dat



ongeveer 3 maanden na het aanbrengen van de constrictoren een vermindering van de bereikte ischemie kan optreden.

Dat het geschetste verloop van de coronairvatvernauwing door ameroidconstrictoren type III problemen zal veroorzaken wanneer de bloedstroom in een A.m.i.-implantaat langer dan 3 maanden na het aanbrengen van de constrictoren wordt gemeten, lijkt te worden bevestigd door de resultaten van serie B. Achteraf werd namelijk met de in paragraaf 4.5.2 aangegeven methode de graad van vernauwing van de coronairarteriën in de experimenten van deze serie bepaald. Hierdoor kon worden vastgesteld, dat alleen langdurig functionerende implantaten ontstaan wanneer de R.desc.ant. en de R.circumfl. vrijwel volledig zijn gecompriëerd; in exp. 48 waren de doorsnede van de R.desc.ant. en de R.circumfl. respectievelijk 100 en 97% en in exp. 30 beide 100% verkleind. Wanneer de coronairarteriën slechts matig zijn vernauwd (in de exp. 45, 42 en 50 waren de doorsneden van de R.desc.ant. en de R.circumfl. respectievelijk 78 en 100, 82 en 78, 79 en 36% verkleind), functioneerde het A.m.i.-implantaat slechts tijdelijk (exp. 45) of in het geheel niet (exp. 42 en 50).

Resumerend kan worden gesteld, dat met de werkwijze van serie D II gedurende ongeveer 3 maanden gestandaardiseerde ischemie in de voorwand van de linker ventrikel kan worden verkregen. Aangenomen wordt dat dan in de meeste gevallen een toestand van chronische potentiële hypoxie ontstaat, die als uitgangspunt kan dienen voor experimenten gericht op het meten van de bloedstroomsterkte in een geïmplanteerde A.m.i.

# Methode voor het bepalen van de bloedstroomsterkte in een in het myocard geïmplanteerde A.m.i. Hoofdstuk 6

## 6.1 Inleiding

De bloedstroomsterkte in een in het myocard geïmplanteerde A.m.i. ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) kan in een acuut experiment worden gemeten of in een chronisch experiment. In het eerste geval is de meting uitsluitend als een momentopname te beschouwen terwijl in het tweede geval een inzicht wordt verkregen in eventuele veranderingen van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  in de tijd. De in de literatuur beschreven metingen van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  zijn alle gedaan in acute experimenten. Seeman bestudeerde het effect van A.m.i.-implantatie op de bloedstroom door het myocard. Hij maakte hiertoe gebruik van uitwascurven van een in de Aa.coronariae ingespoten indicator, waarvoor hij  $^{85}\text{Kr}$  toepaste<sup>170</sup>. Kay et al. bepaalden  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  uit de gegevens verkregen bij cine-angiografie van de A.m.i.<sup>112</sup>. Een andere werkwijze waarmee nauwkeurig kan worden gemeten hoeveel bloed per tijdseenheid door de A.m.i. naar het myocard stroomt, is die waarbij het bloed dat uit het geïsoleerde fibrillerende rechter hart stroomt, wordt opgevangen; het proefdier wordt onderwijl geperfundeed met een hartlongmachine<sup>2,54</sup>. Een bezwaar van deze methode is dat gemeten wordt onder omstandigheden, die sterk van de normale verschillen. Metingen van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  met in vitro geijkte elektromagnetische meetsondes zijn door verschillende auteurs beschreven<sup>7,61,156</sup>. Baird et al. ijken de meetsonde in vivo, maar niet onder dezelfde omstandigheden als waaronder wordt gemeten<sup>8</sup>. Tegen het gebruik van meetsondes die niet zijn geijkt onder de omstandigheden waaronder wordt gemeten, zijn evenwel ernstige bezwaren aan te voeren<sup>44</sup>.

Met de methode, waarbij uitwascurven worden gemaakt van  $^{85}\text{Kr}$  en  $^{133}\text{Xe}$ , die door een verblijfs catheter in de A.m.i. worden ingespoten, is in het chronische experiment slechts een indruk verkregen over de bijdrage die de A.m.i. aan de bloedvoorziening van het myocard levert<sup>3</sup>. Van een quantitative meting van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  is hierbij geen sprake.

Het doel van de in dit hoofdstuk beschreven experimenten is het ontwikkelen van een werkwijze waarmee in het chronische experiment  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  betrouwbaar kan worden bepaald. Er is gebruik gemaakt van elektromagnetische meting van de bloedstroomsterkte met ge-



implanteerde meetsondes. Doordat bij de operatie van Vineberg de A.m.i. voorafgaand aan de implantatie in het myocard, wordt doorsneden en uitstromend bloed kan worden opgevangen, is de mogelijkheid gegeven de geïmplanteerde meetsonde *in vivo in situ* te ijken. Deze mogelijkheid is voor het eerst in een acute situatie door Björk benut, die ijkingen verrichtte tijdens het uitvoeren van de operatie van Vineberg bij de mens<sup>31</sup>. Te verwachten is echter dat alleen in een chronisch experiment, en dan nog alleen met ingekapselde en daardoor onbeweeglijke meetsondes, de ijking van en de meting met de sondes betrouwbaar is uit te voeren.

Een van de grootste problemen bij de elektromagnetische bloedstroommeting is het bepalen van het 0-stroomsignaal. Hiertoe moet het bloedvat worden afgeklemd. Om dit te bereiken kan een pneumatische vaatafsluiter<sup>65,105,118</sup> worden gebruikt, ontworpen volgens het principe van Jacobson en McAllister<sup>103</sup>. Daar bij de te beschrijven experimenten de A.m.i. over een grote lengte wordt vrijgeprepareerd en er reeds een meetsonde omheen wordt aangebracht, is afgezien van het implanteren van nog een instrument. De kans op beschadiging van de vaatwand werd te groot geacht. Een minder traumatische methode, waarbij de A.m.i. met de palperende vinger kan worden afgesloten, verdient de voorkeur en werd daarvoor ontwikkeld.

In de volgende 4 paragrafen zal aandacht worden besteed aan de grondslagen van de elektromagnetische bloedstroommeting met om de A.m.i. geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes. In paragraaf 6.6 zal een serie experimenten (serie F), waarin deze methode is getoetst, systematisch worden beschreven.

## 6.2 Apparatuur

Voor het bepalen van de bloedstroomsterkte is gebruik gemaakt van een commercieel verkrijgbare *sine wave* elektromagnetische bloedstroommeter<sup>(1)</sup>. Bij deze bloedstroommeter wordt in de meetsonde een sinusvormig magneetveld opgewekt met een frequentie van 600 Hz; voor de sterkte van de magneetstroom is altijd 0.5 A gekozen. Via de elektroden van de meetsonde wordt een signaal van 600 Hz gemeten, dat door het eigenlijke bloedstroomsignaal en storingen is gemoduleerd. Van de storingen is die, welke door het zo geheten transformatoreffect wordt veroorzaakt, de grootste. In het apparaat wordt het signaal versterkt en gedemoduleerd en het transformatoreffect onderdrukt. Om het transformatoreffect optimaal te kunnen onderdrukken is aferegelen van de demodulator nodig. Dit gebeurt met de daartoe bestemde keuzeschakelaar in de stand *phase*. In deze stand wordt het signaal van het transformatoreffect gemeten en het

<sup>(1)</sup> Transflow 600-system, Skalar Instruments, Delft.

bloedstroomsignaal onderdrukt. In de stand *flow* wordt het bloedstroomsignaal gemeten en het signaal van het transformatoreffect onderdrukt. Bij bloedstroommetingen zijn op het signaal in de stand *phase* pulsaties te zien. Het apparaat wordt met behulp van een fijnregelaar zo ingesteld dat de pulsaties minimaal zijn, de demodulator is dan optimaal afgeregeld.

Het uitgangssignaal van de stroommeter wordt naar een van de kanalen van een Elema *Mingograf* EM81 geleid. Voor het instellen en controleren van de gevoeligheid van het meetsysteem wordt aan de ingang van de bloedstroommeter een bekende spanning aangeboden, waarvoor meestal  $5\text{ }\mu\text{V}$  is gekozen. De  $5\text{ }\mu\text{V}$  is te verkrijgen door de uitgang van de bloedstroommeter die bestemd is voor het opwekken van het magneetveld in de meetsonde, met een weerstand van ongeveer  $4\text{ }\Omega$  te belasten<sup>(1)</sup>. De spanning over deze weerstand wordt via een gekijkte verzwakker<sup>(2)</sup> op het gewenste niveau gebracht. Na het instellen van de versterking van de bloedstroommeter wordt de gevoeligheid van de recorder zo ingesteld, dat de uitslag een bepaalde, willekeurig gekozen, standaardwaarde bereikt. De gevoeligheid  $S$  van het meetsysteem is dan te definiëren als het aantal aan de bloedstroommeter aangeboden  $\mu\text{V}$  per mm recorderuitslag.

Van de in de bloedstroommeter ingebouwde filters wordt die ingeschakeld, bij gebruik waarvan de amplitude/frequentie-karakteristiek van het meetsysteem het 3 dB punt heeft bij ongeveer 10 Hz. Bij deze filterstand is de aanwijstijd voldoende kort om de variaties in de bloedstroom die voor het onderhavige onderzoek van betekenis zijn, te kunnen weergeven. Voor het verkrijgen van het gemiddelde stroomsterktesignaal gedurende een bepaalde tijd is de volgende werkwijze toegepast. Van de met de Elema *Mingograf* EM81 verkregen curve wordt  $\bar{U}$ , de gemiddelde hoogte in mm ten opzichte van een willekeurig gekozen basislijn, bepaald. Dit gebeurt met behulp van een integrimeter<sup>(3)</sup>. Het oppervlak onder elke curve wordt minstens tweemaal gemeten. Wanneer 2 opeenvolgende uitkomsten minder dan 0.1% van elkaar verschillen, wordt voor het oppervlak het gemiddelde hiervan genomen. Door nu het oppervlak te delen door de lengte waarover is gemeten, is  $\bar{U}$  te berekenen en kan het gemiddelde stroomsterktesignaal op het registratiepapier worden aangegeven.

Een andere wijze om het gemiddelde bloedstroomsterktesignaal te bepalen is die met behulp van een elektronische analoge integrator. De uitgangsspanning van de integrator wordt gemeten met behulp van een digitale voltmeter<sup>(4)</sup> en de tijd waarover wordt geïntegreerd

<sup>(1)</sup> Decade Resistor, type 1432-U, General Radio Co.

<sup>(2)</sup> Audio-Frequency Microvolter, type 546-C, General Radio Co.

<sup>(3)</sup> Integrimeter, type nr. 252, A.Ott, Kempten, Duitsland.

<sup>(4)</sup> Digitale voltmeter, HP 3440 A.

met een digitale teller<sup>(1)</sup>. De resultaten van beide metingen worden door een *printer*<sup>(2)</sup> gedrukt. Bij het inschakelen van de integrator wordt de uitgangsspanning afgelezen en gedrukt, de teller in werking gesteld en een kortdurend signaal op de Elema *Mingograf* EM81 geschreven. Bij het uitschakelen wordt opnieuw de uitgangsspanning afgelezen en gedrukt, de tijd waarover is geïntegreerd ook gedrukt en een kortdurend signaal op de EM81 geschreven. Met de elektronische integrator gaat de bepaling van het gemiddelde uiteraard sneller dan door het bewerken van geregistreeerde curven met een integrimeter. Wel moet er voor worden gezorgd, dat de drift van de rekenversterkers de nauwkeurigheid van de meting niet nadelig beïnvloedt. Bij gebruik van de EM81 bestaat een dergelijk probleem niet, maar wel moet er dan op worden gelet, dat uitsluitend het deel van de beschikbare schrijfbreedte wordt benut waarover de recorder lineair is. Een nadeel van het gebruik van de EM81 is tevens dat voor iedere serie metingen de gevoeligheid opnieuw moet worden ingesteld. Waar beide methoden werden toegepast, stemden ze in het kader van de vraagstelling van het onderhavige onderzoek voldoende overeen <sup>45</sup>.

De meetsondes van de *Transflow* 600 zijn op verzoek een aantal malen gemodificeerd. Met name werden bij de constructie ervan verschillende kabels gebruikt. In de loop van het onderzoek was komen vast te staan, dat de levensduur van een geïmplanteerde meetsonde voornamelijk door de eigenschappen van de kabel wordt bepaald. Voor de afscherming van de elektrodedraden en de naar de elektromagneet lopende draden is aanvankelijk gebruik gemaakt van een gevlochten stalen mantel. Later is overgegaan op het gebruik van verzilverde en vergulde afschermkousen, welke in vivo minder snel bleken te worden gecorrodeerd. Dit laatste kan gemakkelijk gebeuren wanneer de afgeschermd draden in een siliconeslang<sup>(3)</sup> zijn opgesloten, daar de doorlaatbaarheid voor water van deze slang relatief groot is. Minder snel verloopt de corrosie als de kabel met een verhardende silicone-houdende vloeistof<sup>(4)</sup> is opgevuld. Een nadeel is echter, dat de kabel dan stugger is. Het gebruik van vloeibare paraffine<sup>(5)</sup> als vulling bracht bij de montering van de meetsonde grote moeilijkheden met zich mee en is als werkwijze snel verlaten. Een bevredigend resultaat is pas verkregen toen als isolatiemateriaal polyvinylchlorideslang<sup>(6)</sup> werd gekozen. De levensduur van een geïmplanteerde meetsonde met verzilverde afscherming en inbouw van de draden in vinyl-

(1) Digitale teller, HP 5325 B.

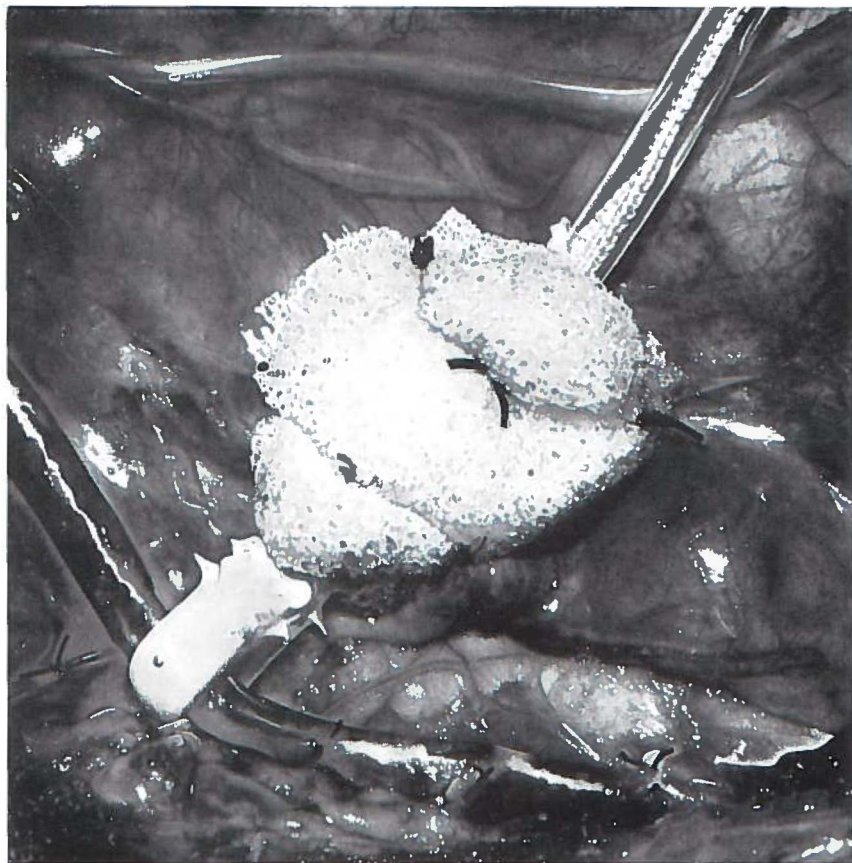
(2) Digitale printer, HP 5050 A.

(3) Medical grade tubing, Silastic No. 601-331, Dow Corning.

(4) Rhodorsil CAF. 4, Société des Usines Chimiques, Rhône-Poulenc-Paris of Silicon Kautschuk SK 1, Wacker-Chemie GMBH, München.

(5) Paraffin dickflüssig, E. Merck A. G., Darmstadt.

(6) Polyvinylchlorideslang C4E, Tallas, Zwolle.



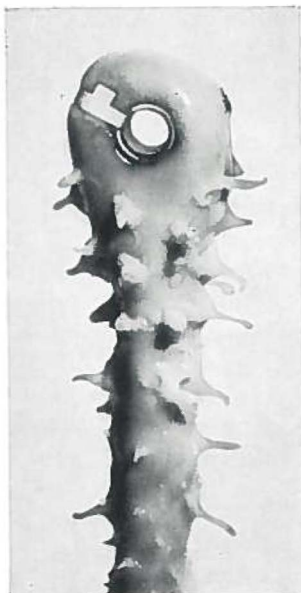
*Fig. 36* Elektromagnetische meetsonde, direct na aanbrengen om de A.m.i. De meetsonde is met behulp van een blokje ivalonspons® op de onderlaag gefixeerd.

slang blijkt minstens 8 maanden te bedragen en is in een aantal gevallen zelfs aanzienlijk meer.

In overleg is een speciale connector<sup>(1)</sup> ontworpen, uitgaande van het door Khouri en Gregg aangegeven principe<sup>117</sup>. In de connector zijn Amphenol® microminiatuurpluggen (ser. 122) in een van een tussenschot voorzien stalen buisje gemonteerd. Het tussenschot, waaraan de afschermmantels zijn gesoldeerd, scheidt het compartiment waarin de elektrodedraden liggen, van het compartiment waarin zich de draden voor de magneetbekrachtiging bevinden. De zich in de stekker bevindende structuren zijn met behulp van epoxyresine in het stalen buisje ingegoten. De gekozen vorm van de connector voldoet uit-

<sup>(1)</sup> Connector, type IC-01, Skalar Instruments, Delft.

*Fig. 37* Kop van een elektromagnetische meetsonde met een inwendige diameter van 3.0 mm. De sleuf in de kop is door een slot vergrendeld en de polyvinylchlorideslang is bij de kop voorzien van haakjes van siliconerubber.



stekend aan de chirurgisch te stellen eisen, terwijl de gekozen constructie maakt dat de capacitieve en inductieve koppeling tussen het stroomvoerend en signaalvoerend gedeelte niet hinderlijk is. Deze eigenschappen bleven ook bij langdurig geïmplanteerde meetsondes behouden.

Nadat in een aantal experimenten was gebleken, dat de aanwezigheid van een afsluiter in de kop van de meetsonde noodzakelijk is om afglijden van de sonde van het bloedvat te voorkomen, zijn verder uitsluitend meetsondes gebruikt waarbij de sleuf in de kop van de meetsonde door een slot is vergrendeld. Het slot is zo uitgevoerd, dat na het aanbrengen ervan de sleuf precies is opgevuld. Hierdoor wordt beschadiging van het bloedvat voorkomen. De kabel van de meetsonde is vanaf de kop over een afstand van ongeveer 5 cm voorzien van haakjes van siliconerubber<sup>(1)</sup>. De haakjes gaan torsie van de kabel tegen in het bij implantatie gebruikte blokje ivalonspons® (fig. 36). In fig. 37 is de kop van een dergelijke meetsonde afgebeeld.

### 6.3 *Implantatie van de elektromagnetische meetsonde*

#### 6.3.1 Chirurgische techniek

De implantatie van de meetsonde wordt als volgt uitgevoerd. Na inleiding van de narcose volgens de op p. 13 beschreven wijze wordt een posterolaterale thoracotomie verricht in de 3e linker intercostaal-

<sup>(1)</sup> Rhodorsil CAF.4, Société des Usines Chimiques, Rhône-Poulenc-Paris.

ruimte. De A.m.i. wordt vrijgeprepareerd vanaf de oorsprong van het vat uit de A.subclavia tot aan de 5e rib. Op de plaats van aanhechting van de 2e rib aan het sternum, waar de meetsonde om de A.m.i. zal worden aangebracht, wordt de uitwendige diameter van dit vat gemeten. Over het traject waar de A.m.i. is vrijgeprepareerd, worden vervolgens alle zijvaten dubbel onderbonden. De zijvaten worden dan gekliefd op 2 geligeerde intercostaalarteriën na, aan weerszijden van het vaatsegment waaromheen de meetsonde zal worden aangebracht. Door de continuïteit van deze 2 zijvaten te behouden wordt voorkomen, dat bij de in een later stadium uit te voeren implantatie van de A.m.i. in het myocard het bloedvat in zijn geheel naar dorsaal wordt verplaatst, met kinken ervan in de meetsonde als gevolg. Omdat zich geen vet tussen de elektroden van de meetsonde en de vaatwand mag bevinden, wordt dit zorgvuldig van de adventitia verwijderd.

Een meetsonde wordt gekozen met een inwendige diameter, die ongeveer 20% kleiner is dan de eerder gemeten uitwendige diameter van de A.m.i. Tussen de M.erector trunci en de M.serratus ventralis thoracalis door wordt de kop van de meetsonde tussen de 4e en 5e rib via een steekgat in de Mm.intercostales in de thorax gebracht. De plaats van entree in de thorax is zo gekozen, dat de kabel van de meetsonde bij ontplooiide longen tussen de apicale en cardiale kwab van de linker long komt te liggen, hetgeen atelectase van longdelen voorkomt. Vervolgens wordt om de kabel vlak voor de kop van de meetsonde een van een sleuf voorzien blokje ivalonspons® ( $1 \times 2 \times 3$  cm<sup>3</sup>) met 2 hechtingen bevestigd. De kop van de meetsonde wordt dan om de A.m.i. geschoven en al dan niet met een slot vergrendeld. Het blokje ivalonspons® wordt met 4 hechtingen op de thymus en het mediastinum zo gefixeerd dat de kabel loodrecht op het bloedvat komt te staan en geen torsie van de kabel kan optreden (fig. 36). Het connectoreinde van de meetsonde wordt via een onderhuidse tunnel die in dorsale richting loopt, tot paravertebraal opgeschoven. Hier wordt de connector door de huid gebracht via een steekopening, die juist groot genoeg is om de connector te laten passeren. Hierdoor hoeft rondom de stekker de huid niet te worden gehecht, hetgeen anders tot storing in de wondgenezing ter plaatse zou leiden. De ring wordt direct op de stekker geschroefd.

Voordat tot sluiting van de thorax wordt overgegaan, wordt tijdens het opblazen van de longen de positie van kop en kabel van de meetsonde ten opzichte van de A.m.i. gecontroleerd en zo nodig wordt hierin nog een verandering aangebracht. In de thoraxholte wordt 10<sup>6</sup> E penicilline in 10 ml 0.9% NaCl-oplossing gespoten, waarna sluiting van de wond in lagen volgt. De M.latissimus dorsi en de M.trapezius worden, voorzover ze zijn geïncideerd, onder de kabel van de meetsonde gehecht. De kabel komt hierdoor over een afstand



van ongeveer 5 cm subcutaan te liggen. Direct na het beëindigen van de operatie wordt het bloedstroomsignaal geregistreerd. De postoperatieve behandeling is dezelfde als na de operatie waarbij een stoma van de oesophagus wordt aangelegd.

### 6.3.2 Uit het bloedstroomsignaal afgeleide criteria van geslaagde implantatie van de meetsonde

Na implantatie van de meetsonde volgt een periode van 10 d, waarin de sonde moet worden ingekapseld in de omgevende weefsels om een betrouwbaar bloedstroomsignaal te verkrijgen. Het bleek mogelijk te zijn om 2 criteria op te stellen, waaraan moet zijn voldaan wil van een optimale omsluiting van het bloedvat door de meetsonde sprake zijn. In paragraaf 6.2 is uiteengezet, dat voor het onderdrukken van het transformatoreffect afregelen van de demodulator van de *Transflow* 600 nodig is. Bij de fijnregeling in de stand *phase* neemt de potentiometer waarmee dit gebeurt, een bepaalde waarde aan. Aanvankelijk is deze waarde na implantatie van de meetsonde duidelijk verschillend van de in vitro gevonden waarde. Een criterium voor een optimaal verlopende inkapseling is, dat in het verloop van enkele dagen de genoemde waarde steeds dichterbij de in vitro waarde nadert en op een gegeven moment constant wordt. Dit duidt er op, dat de weerstand tussen de beide meetelektroden constant is geworden. Deze weerstand maakt deel uit van het elektrische circuit waarin het transformatoreffect wordt gegenereerd.

Het tweede criterium voor optimale inkapseling is, dat de contactweerstand tussen de elektroden en de vaatwand – verder te noemen elektrodeweerstand – constant moeten zijn en niet te veel van elkaar mogen verschillen. Wanneer dit niet het geval is, blijkt dit uit de geregistreeerde curven waarbij op 3 kenmerken kan worden afgegaan. De kenmerken, die elk afzonderlijk of in een willekeurige combinatie kunnen voorkomen, zijn de volgende.

1. De curve toont een 50 Hz storing. De elektrodeweerstand verschillen zo sterk van elkaar, dat de 50 Hz storing niet voldoende door de differentiaalversterker aan de ingang van de bloedstroommeter wordt onderdrukt (fig. 38).
2. De curve toont schommelingen onder invloed van de ademhaling, die van de normale met de ademhaling samenhangende bloedstroomvariëaties verschillen. De meetsonde zit dan niet goed vast, waardoor de elektrodeweerstand met de ademhaling variëren. De oorzaak hiervan kan zijn, dat onder invloed van de adembeweging de stand van de meetsonde ten opzichte van het bloedvat verandert. Het is ook mogelijk, dat de met de ademhaling samenhangende bloeddrukvariatie het contact tussen meetsonde en vaatwand beïnvloedt (fig. 38 en 39).

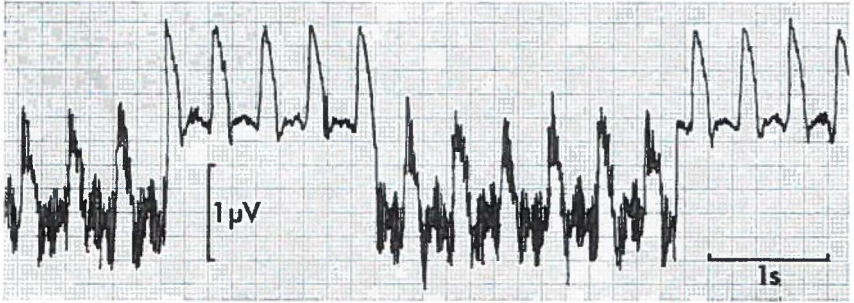


Fig. 38 Exp. F 366. Bloedstroomcurve van de A.m.i. verkregen in een acuut experiment met behulp van een elektromagnetische meetsonde (H. 69). Bij uitademing verandert het niveau van het bloedstroomsignaal en treedt een sterke 50 Hz storing op. Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.

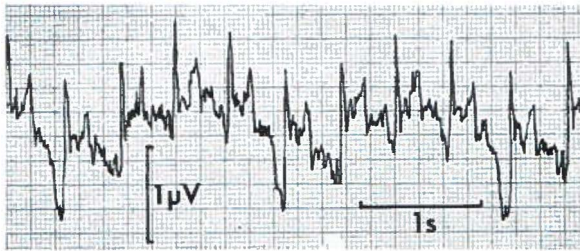


Fig. 39 Exp. F 468, serie G. Bloedstroomcurve van de A.m.i., 5 d na implantatie van een elektromagnetische meetsonde (R 106) om dit vat. De curve toont schommelingen, die duidelijk verschillen van de normale variaties in de bloedstroomsterkte onder invloed van de ademhaling. Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.

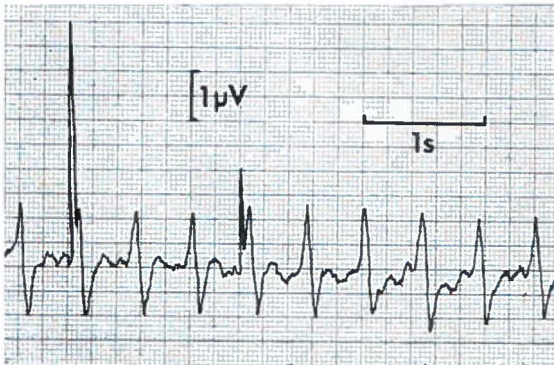


Fig. 40 Exp. F 473, serie G. Bloedstroomcurve van de A.m.i., 7 d na implantatie van een elektromagnetische meetsonde (R 104) om dit vat. De curve werd verkregen bij de, te vroeg uitgevoerde, ijking van de meetsonde. Op 2 plaatsen in de curve is te zien, dat het contact tussen de elektroden en de vaatwand tijdelijk is verbroken.

Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.



3. De curve toont pieken. Plotselinge veranderingen in de elektrode-weerstanden door een verbreken van het contact tussen elektroden en vaatwand zijn hiervan de oorzaak (fig. 40).

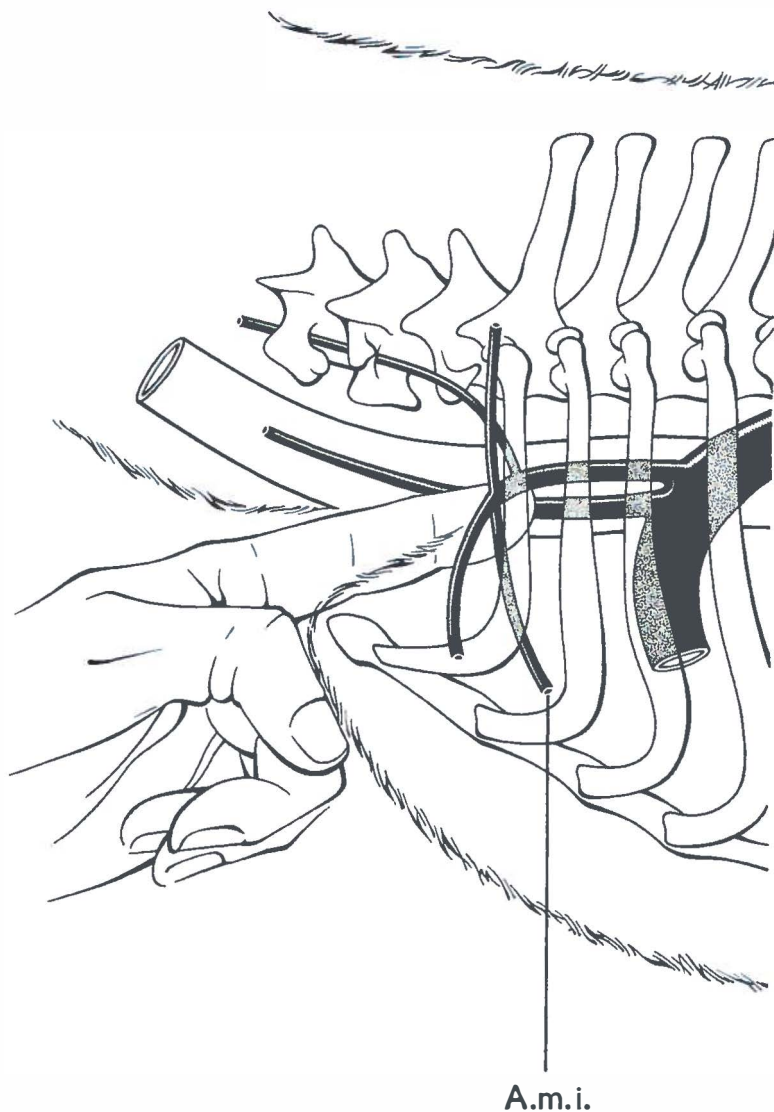
#### 6.4 *Methode voor het verkrijgen van het 0-stroomsignaal*

##### 6.4.1 Digitale compressie van de A.m.i.

In de inleiding van dit hoofdstuk is uiteengezet, waarom van het gebruik van vaatafsluiters bij het bepalen van de stroomsterkte in de A.m.i. is afgezien en gekozen is voor de methode van de digitale compressie. Daar digitale afklemming van de geïmplanteerde A.m.i. distaal van de meetsonde onuitvoerbaar is, komt uitsluitend proximale afklemming voor het verkrijgen van het 0-stroomsignaal in aanmerking. Het uitgangssignaal van de elektromagnetische bloedstroommeter bij een stroomsterkte = 0 wordt in het acute experiment in het algemeen verkregen door het bloedvat distaal van de meetsonde af te klemmen. Veelal is distale afklemming vereist, daar bij proximale afklemming het vat collabeert en het contact tussen de elektroden en de vaatwand wordt verbroken. Op sommige plaatsen in het vaatstelsel kan echter ook proximale afklemming tot betrouwbare resultaten leiden en wel in die gevallen, waarin stroomafwaarts van de meetsonde wijde arterio-arteriële verbindingen aanwezig zijn. Een dergelijke situatie doet zich voor in het geval, dat ter hoogte van de 2e rib een meetsonde om de A.m.i. is geplaatst. Uit een aantal acute experimenten bleek, dat, zelfs wanneer de zijtakken van de A.m.i. distaal van de meetsonde tot aan de 7e rib waren geligeerd, de A.m.i. bij proximale afklemming niet collabeert en een betrouwbaar 0-stroomsignaal wordt verkregen. Dit gegeven lijkt de proximale afsluiting in het chronische experiment, als wijze van handelen voor het verkrijgen van het 0-stroomsignaal, te wettigen. Bovendien is de kans dat het contact tussen elektroden en vaatwand tijdens afklemming wordt verbroken kleiner bij gebruik van geïmplanteerde meetsondes dan in het acute experiment.

Voor het bereiken van proximale afklemming werd een methode ontwikkeld, waarbij de A.m.i. via de bovenste thoraxapertuur digitaal kan worden gecompriëerd. In eerste opzet werd een aantal experimenten verricht, waarbij links in de hals bij de bovenste thoraxapertuur een inzinking van de huid tot stand wordt gebracht door resectie van spierweefsel en het maken van een V-Y-plastiek. Op deze wijze kan de A.m.i. op de plaats van oorsprong uit de A.subclavia sinistra met een palperende vinger worden gevoeld. Ongeveer 2 weken na de operatie begint de huid zich echter te retraheren en gaat het aanvankelijk goede resultaat van de operatie verloren. Met een andere methode werden daarentegen blijvend goede resultaten bereikt. Door gebruik te maken van een laag cervicaal gelegen stoma in de

oesophagus kan de A.m.i. digitaal tegen de 1e rib worden gecompri-meerd. In fig. 41 is dit principe van vaatcompressie via de tractus digestivus, voor het geval van de A.m.i. via de oesophagus, sche-matisch weergegeven. Fig. 42 is een foto van de situatie in de linker thoraxhelft in vivo voor en tijdens digitale compressie van de A.m.i.



*Fig. 41* Schema van de digitale compressie van de A.m.i. via een laag cervicaal gelegen oesophagostoma. (Voor de figuur werd gebruik gemaakt van een af-beelding in E. M. Miller, G. C. Christensen en H. E. Evans - *Anatomy of the dog*. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1964).

A



B



*Fig. 42* Situatie in vivo, (A) voor en (B) tijdens digitale compressie van de A.m.i. via een laag cervicaal gelegen oesophagostoma.

Een nadeel van de aangegeven methode is ongetwijfeld, dat de hond na de oesophagostomie per sonde moet worden gevoed. Dit nadeel weegt echter ruimschoots op tegen het feit, dat de A.m.i. vrijwel zonder beschadiging van het vat te veroorzaken bij herhaling kan worden afgeklemd.

Bij het toepassen van de beschreven werkwijze zal moeten worden nagegaan of bij proximaal comprimeren van de al dan niet in het myocard geïmplanteerde A.m.i. het contact tussen de elektroden en de wand van het bloedvat aan de in paragraaf 6.3.2 beschreven criteria blijft voldoen. Tevens moet worden onderzocht of er een verschil in het verkregen 0-stroomsignaal bij respectievelijk distale en proximale afklemming bestaat en zo dit het geval is, hoe groot het verschil is.

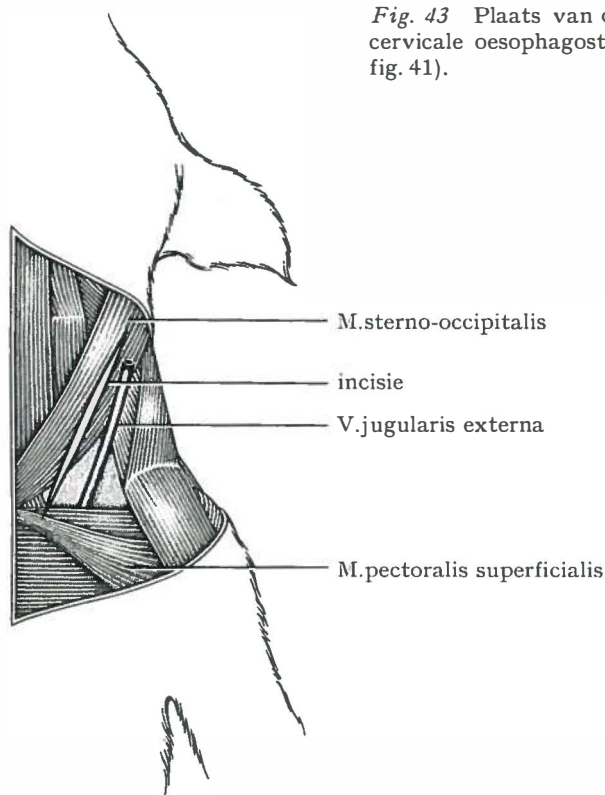
#### 6.4.2 Cervicale oesophagostomie

Voor het verkrijgen van een cervicaal stoma in de oesophagus werd de volgende operatietechniek toegepast. Alvorens het proefdier in narcose te brengen wordt intraveneus 0.5 mg atropine toegediend om de speekselsecretie te remmen. Het inleiden en in stand houden van de narcose gebeurt volgens de op p. 13 beschreven wijze. Bij de op de rug liggende hond wordt aan de linker zijde van de hals een schuine incisie gemaakt langs de laterale zijde van de M.sterno-occipitalis, juist mediaal van de V.jugularis externa. De incisie reikt van de craniale rand van de M.pectoralis superficialis tot halverwege de hals (fig. 43). Achtereenvolgens worden de fascia colli superficialis, de onderhuidse spier en de fascia colli profunda gekliefd. Hierna wordt de oesophagus vrijgeprepareerd van de vaatzenuwstreng en de losmazige verbindingen van de oesophagus met de trachea en de fascia praevertebralis worden gekliefd. De mediale wand van de oesophagus wordt met geknoopte zijden hechtingen aan de laterale rand van de M.sterno-occipitalis, de laterale wand aan de subcutis gefixeerd. Hierbij wordt er voor gezorgd, dat de hechtingen de mucosa van de oesophagus niet bereiken en de naad waterdicht is. Vervolgens wordt tussen de beide rijen van hechtingen de oesophagus in de lengterichting diathermisch geïncideerd over een afstand van ongeveer 5 cm en de ontstane randen worden met, door de gehele wand gaande, geknoopte zijden hechtingen aan de huid gefixeerd.

Na de operatie wordt gedurende 5 d 10<sup>6</sup> E penicilline en 1 g streptomycine per d intramusculair toegediend. Op de 1e dag na de operatie wordt uitsluitend water gegeven en later sondevoeding via een rubber-slang met een inwendige diameter van minstens 1 cm. De sondevoeding bestaat uit een suspensie van gemalen laboratoriumvoedsel<sup>(1)</sup> in water. Per d worden 2 voedingen gegeven van elk ongeveer 2 l,

<sup>(1)</sup> Hondevoer D-B, Hope Farms, Woerden.

*Fig. 43* Plaats van de huidincisie voor de cervicale oesophagostomie bij de hond (zie fig. 41).



die in ongeveer 10 min worden toegediend. Het lichaamsgewicht van de honden wordt zo goed mogelijk constant gehouden.

#### 6.4.3 Betrouwbaarheid van de methode

Om het proces van inkapseling van een geïmplanteerde meetsonde in de omgevende structuren niet te verstoren is het 0-stroomsignaal nooit eerder dan 7 d na implantatie voor het eerst bepaald. In fig. 44 is een registratie afgebeeld van het bloedstroomsignaal van de A.m.i. vóór, tijdens en na compressie van het vat via een laag gelegen cervicaal stoma in de oesophagus. Het betreft hier een experiment, waarbij de A.m.i. niet in het myocard is geïmplantéerd. Tijdens compressie blijkt het signaal niet alleen aan de op p. 89 beschreven criteria te blijven voldoen maar ook blijft de hoogte van het 0-stroomsignaal vrijwel constant. Na het opheffen van de proximale afklemming neemt de bloedstroomsterkte in de A.m.i. tijdelijk toe als gevolg van een reactieve hyperaemie in het verzorgingsgebied van de A.m.i. Ook wanneer de compressie langer wordt volgehouden, blijkt het signaal bij bloedstroomsterkte = 0 op een constant niveau te blijven.

Het opdoen van ervaring in het lege artis uitvoeren van de digitale compressie van de A.m.i. moet gebeuren in de periode, waarin de A.m.i. niet in het myocard is geïmplanteerd. In deze periode is correctie op de handeling mogelijk op geleide van het geregistreerde bloedstroomsignaal, dat vrijwel geen pulsaties mag vertonen. Wanneer bij een gegeven proefdier de vaardigheid in het digitale comprimeren eenmaal is verkregen, dan kan hiervan verder gebruik worden gemaakt, wanneer de A.m.i. in het myocard is geïmplanteerd. Controle op de juiste uitvoering van de compressie is dan minder eenvoudig dan voor de implantatie van de A.m.i., daar het geregistreerde 0-stroomsignaal in dit geval retrograde pulsaties vertoont die met de contractie van het hartspierweefsel samenhangen. Fig. 45 toont de registratie van het bloedstroomsignaal van een in het myocard geïmplanteerde A.m.i. vóór, tijdens en na compressie van het vat. Op het 0-stroomsignaal zijn duidelijke pulsaties te zien. In het onderhavige experiment was de gemiddelde bloedstroomsterkte in de A.m.i. voor en na compressie gelijk aan die gedurende de compressie en dus = 0. Verschijnselen, die samenhangen met een reactieve hyperaemie, ontbraken.

In een drietal chronische experimenten (F 367, F 494 en F 531) kon worden nagegaan of er een verschil in het verkregen 0-stroomsignaal bij respectievelijk distale en proximale afsluiting bestond. In exp. F 367, waarbij 4 vergelijkende metingen werden uitgevoerd, bleek dit niet het geval te zijn. In exp. F 494 en F 531 daarentegen, waarbij respectievelijk 4 en 5 vergelijkende metingen werden gedaan, waren de verkregen 0-stroomsignalen bij distale afklemming groter dan bij proximale afklemming. Het grootste verschil bedroeg, uitgedrukt in bloedstroomsterkte,  $4 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . In exp. F 494 werd gemeten 188 d na implantatie van de meetsonde en 174 d na implantatie van de A.m.i. in het myocard. Het was niet met zekerheid uit te sluiten, dat in dit experiment zich distaal van de meetsonde zeer kleine verbindingen tussen de A.m.i. en de borstwand hadden gevormd (zie p. 118). Dit zou de verklaring van het genoemde verschil kunnen zijn.

In exp. F 531 werd 10 d na implantatie van de meetsonde gemeten. De A.m.i. was in dit geval niet in het myocard geïmplanteerd (fig. 46). Het bestaan van verbindingen tussen de A.m.i. en het omgevende weefsel, over het tussen de meetsonde en de gezette klem gelegen traject (10 cm), was hier wel uit te sluiten, door opspuiten van de A.m.i. met röntgencontrastmateriaal. Een verklaring van het verschil tussen het proximale en distale 0-stroomsignaal zou hier kunnen zijn, dat het snelheidsprofiel van de bloedstroom (netto = 0) bij distale afklemming verschilt van dat bij proximale afklemming. Deze hypothese lijkt te worden bevestigd door bevindingen gedaan in acute experimenten. Wanneer in een acuut experiment voor en vlak



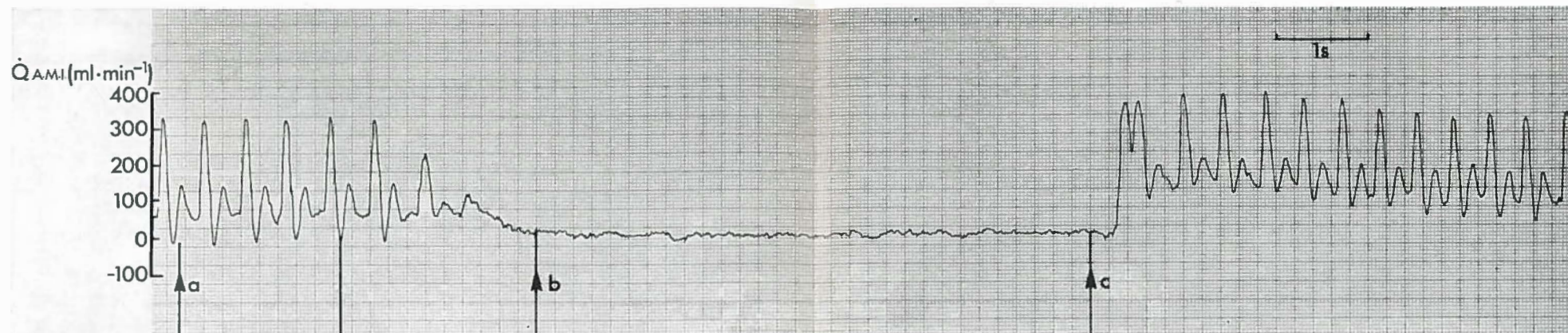


Fig. 44 Exp. F 387, serie F. Bloedstroomcurve van de A.m.i., 9 d na implantatie van een elektromagnetische meetsonde (H 68) om dit vat. Pijl (a) geeft het deel van de curve aan vóór de proximale afklemming, bereikt door digitale compressie van de A.m.i. via een oesophagostoma. De pijlen (b) en (c) geven respectievelijk het begin en einde aan van het deel van de bij stroomsterkte = 0 behorende curve. Bij de bepaling van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  in  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  is gebruik gemaakt van de ijkfactor  $G$  ( $69 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{V}^{-1}$ ), die bij de later uitgevoerde ijking werd verkregen (zie vergelijking (6.1), p. 99). Bloedstroommeter: Transflow 600. Recorder: Elema Mingograf EM81.

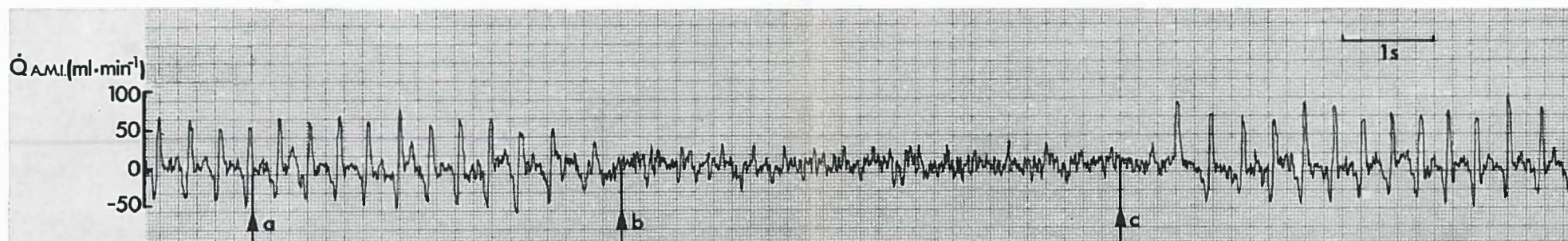


Fig. 45 Exp. F 367, serie F. Bloedstroomcurve van de A.m.i., 14 d na implantatie van een elektromagnetische meetsonde (H 69) om dit vat en 4 d na implantatie van de A.m.i. in het myocard. Pijl (a) geeft het deel van de curve aan vóór het uitvoeren van de proximale afklemming. De pijlen (b) en (c) geven respectievelijk het begin en einde aan van het deel van de bij stroomsterkte = 0 behorende curve aan. Bij de bepaling van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  in  $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$  is gebruik gemaakt van de ijkfactor  $G$  ( $131 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{V}^{-1}$ ), die bij de ijking werd verkregen (zie vergelijking (6.1), p. 99).  $\dot{Q}_{A.M.I.} = 0$ . Bloedstroommeter: Transflow 600. Recorder: Elema Mingograf EM81.



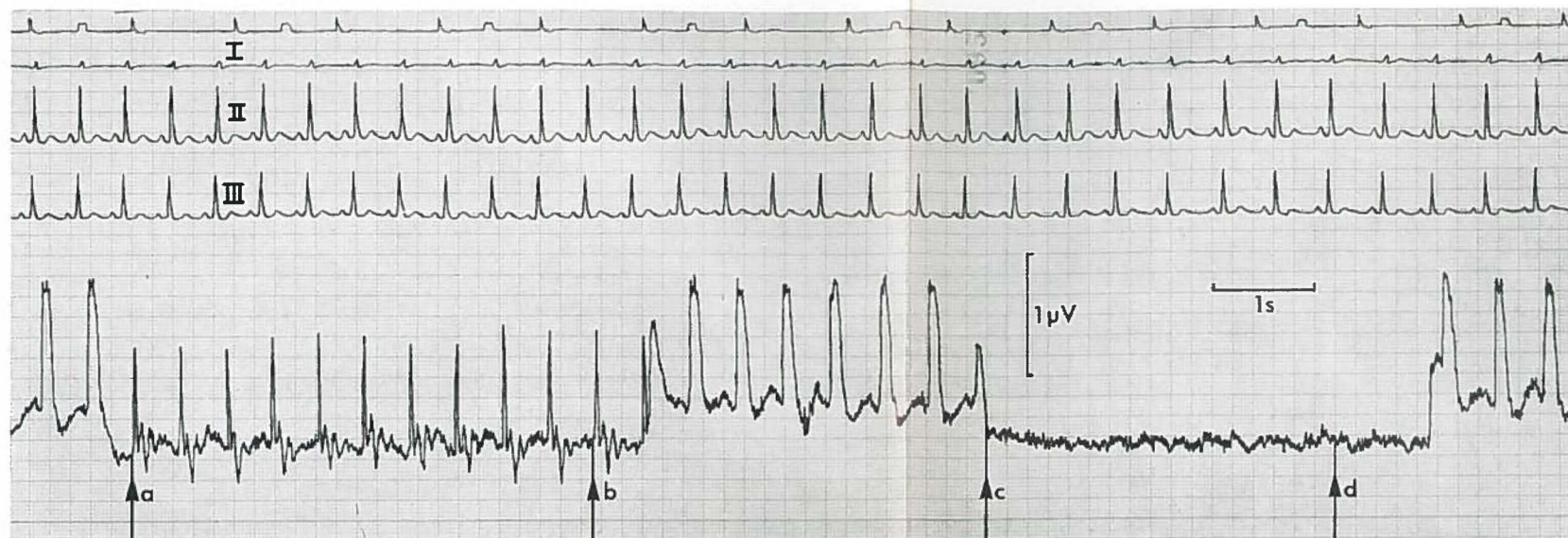


Fig. 46

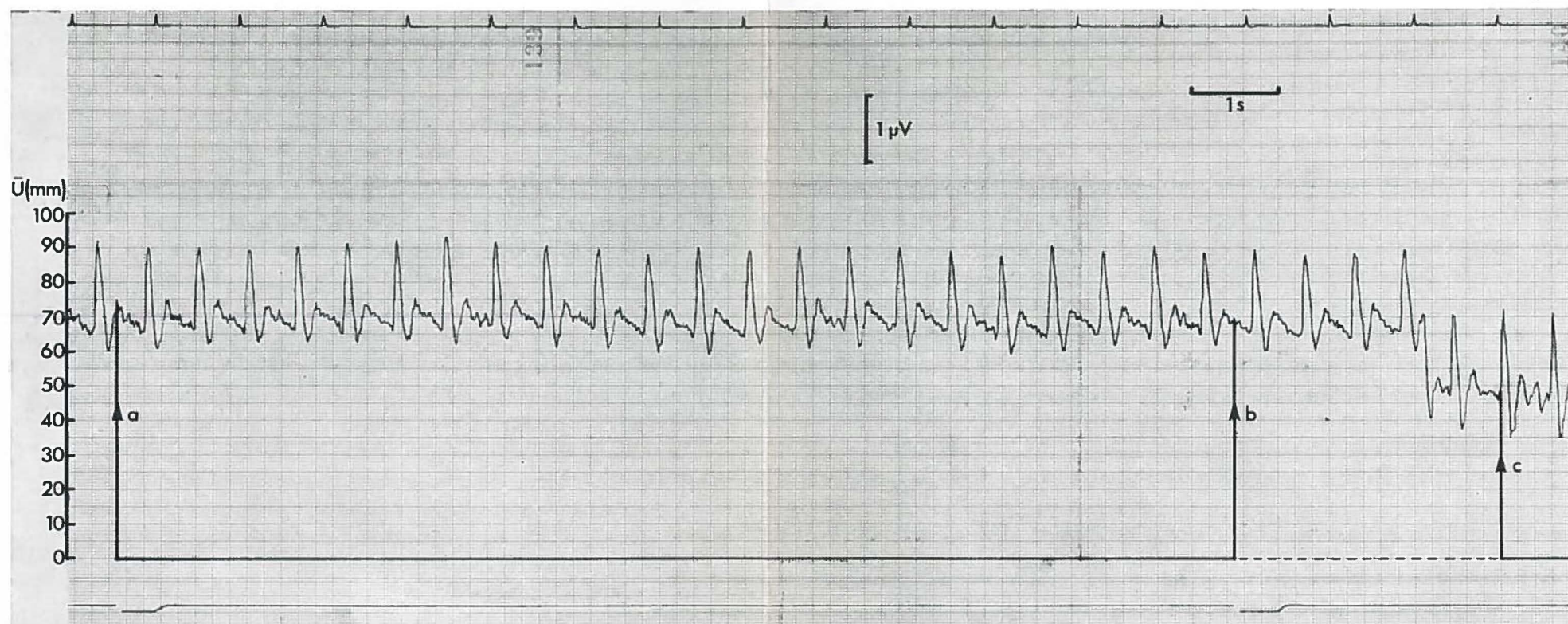


Fig. 47



Fig. 46 Exp. F 531. Bloedstroomcurve van de A.m.i., 10 d na implantatie van een elektromagnetische meetsonde (V 129) om dit vat. De curve is geregistreerd bij geopende thorax. Op 2 manieren is het 0-stroomsignaal verkregen, (I) door ongeveer 10 cm distaal van de meetsonde intrathoracaal een klem op het vat te zetten, (II) door het vat proximaal van de meetsonde door digitale compressie via de oesophagus af te klemmen. De pijlen (a) en (b) geven respectievelijk het begin en einde van de distale afklemming aan, de pijlen (c) en (d) het begin en einde van de proximale afklemming. De ijkfactor  $G$  bedraagt  $99 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{V}^{-1}$  (zie vergelijking (6.1), p 99).  $\dot{Q}_{\text{A.M.I.}}$ , berekend met gebruikmaking van de  $\bar{U}_0$  verkregen bij de distale afklemming, bedraagt  $55 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , berekend met de  $\bar{U}_0$  van de proximale afklemming  $59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Van het ECG zijn de 3 standaardafleidingen geregistreerd. Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.

Fig. 47 Exp. F 373, serie F. Bloedstroomcurve tijdens de in vivo ijking van een elektromagnetische meetsonde (H 69<sup>(1)</sup>), 11 d na implantatie van de meetsonde om de A.m.i. De pijlen (a) en (b) geven respectievelijk het begin en einde aan van het opvangen van het uit de A.m.i. stromende bloed. De pijl (c) geeft het begin aan van het deel van de bij stroomsterkte = 0 behorende curve, dat is bewerkt voor de bepaling van  $\bar{U}_0$ .  $Q = 25.3 \text{ ml}$ ;  $\bar{U}_0 = 70.6 \text{ mm}$ ;  $\bar{U}_0 = 48.0 \text{ mm}$ ;  $t = 13.1 \text{ s}$ ;  $S = 0.05 \mu\text{V} \cdot \text{mm}^{-1}$ ;  $G = 103 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{V}^{-1}$  (zie vergelijking (6.1), p. 99). Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.

achter de meetsonde (2 cm) wordt afgeklemd, toont het bloedstroom-sig-naal van de A.m.i. in beide gevallen geen pulsaties, is het snelheids-profiel gelijk en is er geen verschil in de grootte van de verkregen signalen.

Op grond van bovenstaande bevindingen is er bij de beoordeling van de resultaten van serie G (hoofdstuk 7) van uitgegaan, dat, wanneer voor de bepaling van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  de proximale 0 wordt gebruikt, alleen een  $\dot{Q}_{A.M.I.} > 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  bewijzend is voor het bestaan van een netto-bloedstroom  $> 0$ .

## 6.5 *Ijking van de elektromagnetische meetsonde*

### 6.5.1 Chirurgische techniek

Een betrouwbare ijking van de meetsonde in vivo kan voor het eerst ongeveer 10 d na de operatie waarbij de meetsonde is geïmplanteerd worden uitgevoerd. Na inleiding van de narcose volgens de op p. 13 beschreven wijze wordt de meetsonde via een verlengkabel met de elektromagnetische stroommeter verbonden. Aan de desinfectie van de huid van de thorax, die zoals gebruikelijk gebeurt met een alcoholische oplossing van chloorhexidine-digluconaat, wordt extra aandacht besteed, daar zich in de thoraxholte een corpus alienum bevindt, dat in verbinding staat met de buitenwereld. Er wordt een antero-laterale thoracotomie verricht in de 5e linker intercostaalruimte. Wanneer 10 d na de implantatie wordt geopereerd, bevindt zich meestal enig serosanguinolent vocht in de thorax en zijn reeds vergroeiingen van de pleura visceralis van de long met het litteken van de vorige thoracotomie aanwezig. De vergroeiingen worden intact gelaten om de positie van de meetsonde niet te wijzigen. Als de kabel van de meetsonde zichtbaar is, dan wordt ook deze zo veel mogelijk onaangeroerd gelaten. Begonnen wordt nu met het vrijprepareren van de A.m.i. vanaf de 4e intercostaalruimte tot aan de 7e rib. Over dit traject worden alle zijtakken dubbel geligeerd met zijde 4-0 en gekliefd. Vervolgens wordt de vetkwab van het pericard losgemaakt en dit geopend door het maken van een lengte-incisie, die evenwijdig aan en ventraal van de N.phrenicus wordt gelegd. Aan de anterolaterale zijde van het hart wordt een ovaal stuk pericard geëxcideerd. De gegevens over het arteriële coronairvatpatroon worden in het schema van fig. 11 vastgelegd en er wordt een plaats op de voorwand van de linker ventrikel gekozen, waar de A.m.i. zal worden geïmplanteerd. Tijdens de manipulaties aan het pericard wordt een transfusie van ongeveer 250 ml bloed gegeven. De A.m.i. wordt hierna ter hoogte van de 7e rib geligeerd en proximaal daarvan doorsneden. Het uitstromende bloed wordt gedurende een gemeten tijd in een bekersglasje opgevangen. Van te voren is in elk van 10 gewogen steriele bekersglasjes (100 ml) met een Van Slyke-pipet 1.0 ml ge-

hepariniseerde 0.9% NaCl-oplossing gebracht. Tijdens het uitstromen van het bloed wordt het uitgangssignaal van de bloedstroommeter geregistreerd. Het uitgangssignaal bij een stroomsterkte = 0 wordt verkregen door gedurende korte tijd de A.m.i. aan het uiteinde digitaal te comprimeren. De beschreven procedure wordt zo vaak herhaald als nodig is om ongeveer 5 goed te bewerken metingen te verkrijgen. Na afloop van de ijking wordt een transfusie van ongeveer 200 ml bloed gegeven.

De operatie wordt besloten met de implantatie van de A.m.i. in het myocard. Er wordt een mersilene® 2-0 hechting om het uiteinde van de A.m.i. gelegd. De stompen van enige, aan het einde van het implantaat ontspringende, Aa. intercostales worden vlak bij de A.m.i. afgeknipt. De A.m.i. wordt dan volgens de op p. 14 beschreven wijze in een tunnel van het myocard getrokken.

### 6.5.2 Berekening van de ijkfactor

Voor het berekenen van de ijkfactor van een geïmplanteerde elektromagnetische meetsonde zijn 2 methoden gebruikt, die afwisselend dan wel gelijktijdig zijn toegepast. Bij de ene methode wordt uitgegaan van een bewerking van de met de Elema *Mingograf* EM81 verkregen curven, bij de andere van een bewerking van de uitkomsten van de aan de bloedstroommeter aangesloten elektronische integrator. De ijkfactor  $G$  is gedefinieerd als de bloedstroomsterkte  $\dot{Q}$ , welke overeenkomt met een door de elektroden van de meetsonde gemeten bloedstroomsignaal van  $1\mu V$ . Voor de berekening van  $G$  ( $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu V^{-1}$ ) uit de bij de ijking verkregen curven wordt de volgende vergelijking gebruikt

$$G = \frac{60 Q}{(\bar{U}_g - \bar{U}_0) \cdot t \cdot S} \quad (6.1)$$

Hierin is  $Q$  (ml) de hoeveelheid bloed, die tijdens de ijking wordt opgevangen en  $t$  (s) de tijd, waarin het bloed wordt opgevangen;  $S$  ( $\mu V \cdot \text{mm}^{-1}$ ) is de gevoeligheid van het meetsysteem;  $\bar{U}_g$  (mm) is de gemiddelde hoogte van het bloedstroomsignaal ten opzichte van een willekeurig gekozen basislijn tijdens het uitstromen en opvangen van het bloed en  $\bar{U}_0$  de gemiddelde hoogte van het signaal ten opzichte van dezelfde basislijn bij stroomsterkte = 0 (fig. 47).

Voor de berekening van  $G$  uit de bij de ijking verkregen uitkomsten van de integrator wordt gebruik gemaakt van de vergelijking

$$G = \frac{60 Q}{(\bar{V}_g - \bar{V}_0) \cdot t \cdot S} \quad (6.2)$$

Hierin zijn  $Q$  en  $t$  dezelfde als in vergelijking (6.1);  $\bar{V}_g$  (V) is de gemiddelde grootte van het bloedstroomsignaal tijdens het uitstromen

en opvangen van het bloed en  $\bar{V}_0$  (V) de gemiddelde grootte van het signaal bij stroomsterkte  $= 0$ ;  $S$  is een getal, dat aangeeft hoeveel  $\mu V$  aan de ingang van de bloedstroommeter overeenkomt met 1 V aan de uitgang van de bloedstroommeter.

De bepaling van  $Q$  gebeurt als volgt. De massa  $a$  (g) van het bij de ijking verkregen gehepariniseerde bloedmonster wordt bepaald met een semi-microbalans<sup>(1)</sup>. Aan het monster wordt vervolgens een nauwkeurig bekende hoeveelheid met een Van Slyke-pipet onttrokken en ook daarvan wordt de massa bepaald; op deze wijze is de dichtheid  $b$  (g·ml<sup>-1</sup>) van het monster te berekenen. Wanneer de hoeveelheid gehepariniseerde 0.9% NaCl-oplossing die zich in het ijkmonster bevindt,  $c$  (ml) bedraagt, volgt  $Q$  uit

$$Q = \frac{a}{b} - c \quad (6.3)$$

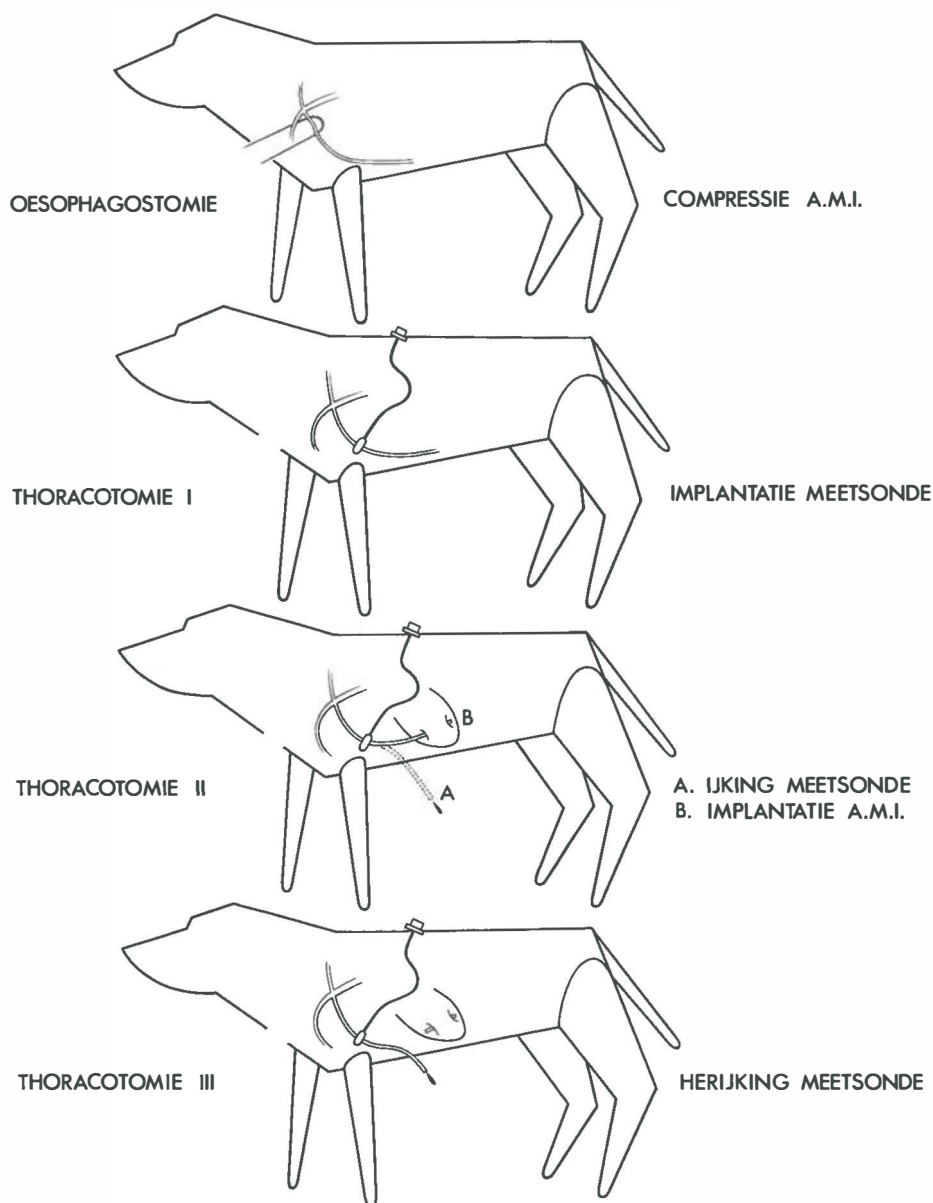
Bij het uitvoeren van de in vivo ijking is er naar gestreefd een serie van ongeveer 5 goed te bewerken metingen te verkrijgen. Voor het bepalen van de ijkfactor van een meetsonde is het gemiddelde van de uitkomsten van een serie genomen. In het totaal zijn 21 series ijkings verricht, die meestal betrekking hadden op een verschillende meetsonde en waarbij 105 uitkomsten zijn verkregen. Binnen een serie bedroeg de grootste afwijking van het gemiddelde 5.7%. Het gemiddelde van de grootste afwijkingen berekend over de 21 series bedroeg 4.3%<sup>45</sup>.

## 6.6 *Experimenten gericht op het ijken en herijken van om de A.m.i. geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes, voor en na de operatie volgens Vineberg (serie F)*

### 6.6.1 Methode

De doelstelling van de in deze paragraaf beschreven experimenten was tweeledig, het nagaan van de reproduceerbaarheid van de ijkfactor en het opdoen van ervaring met chronische elektromagnetische bloedstroommeting in een volgens Vineberg in het myocard geïmplanteerde A.m.i. In fig. 48 is de methode die gekozen is om dit te bereiken, schematisch weergegeven. Het experiment bestaat uit 4 delen. In het eerste deel van het experiment wordt een laag cervicaal oesophagostoma aangelegd om de A.m.i. te kunnen occluderen. De operatie moet als eerste worden uitgevoerd om bij een storing in de wondgenezing met de verdere afwikkeling van het programma niet in moeilijkheden te geraken. Het tweede deel van het experiment bestaat uit het implanteren van de meetsonde, waarbij de zijvaten van de A.m.i. die tussen de plaats van compressie en de plaats van

<sup>(1)</sup> E. Mettler, type B6, Zürich, Zwitserland.



*Fig. 48* Schematisch overzicht van de 4 delen van het experiment, gericht op het ijken en herijken van om de A.m.i. geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes, respectievelijk voor en na de operatie van Vineberg (serie F).

*Tabel VIII*    Overzicht van experimenten gericht op het ijken en herijken van om A.m.i. geïmplanteerde elektromagnetische meetsondes, respectievelijk voor en na operatie volgens Vineberg (serie F)

Exp.	Oesophago- stomie	Thoracotomie I				Complicatie na thoracotomie I
	t(d)	meetsonde				t(d)            soort
		t(d)				
		nr.	slang	vulling	afscherm.	
F 367	—18	0	H 69	sil <sup>(2)</sup>	— Fe	14 slechte vaatomsluiting 14 kabelbreuk; thoraexpyee
F 369	10	0	H 64	sil	— Fe	
F 371	—21	0	H 65	sil	— Fe	
F 373	—17	0	H 69 <sup>(1)</sup>	sil	CAF.4 <sup>(2)</sup> Fe	
F 387	—70	0	H 68	sil	sil <sup>(2)</sup> Fe	
F 390	—32	0	H 69 <sup>(1)</sup>	sil	CAF.4 Fe	16 slechte vaatomsluiting, A.m.i.-usuur
F 429	—11	0	H 67	sil	CAF.4 Fe	
F 449	—14	0	D 1	sil	paraff. <sup>(2)</sup> Fe	

<sup>(1)</sup> Na gebruik in exp. F 367 is de meetsonde H 69 gemodificeerd.

<sup>(2)</sup> Zie de voetnoten op p. 85.

Thoracotomie II			Complicatie na thoracotomie II	Thoracotomie III		
t(d)	ijking I	Vineberg	t(d)	soort	t(d)	ijking II opmerkingen
10	+	+	18	wondinfectie	22	+
12	+	+			33	+
13	+	+			54	3e A.intercost.open A.m.i. dicht
10	+	+			51	A.m.i. dicht, kabelbreuk
9	+	+	30	kabelbreuk	37	+

de meetsonde ontspringen, worden gekliefd (thoracotomie I). Tussen de eerste en tweede operatie moet bij voorkeur weinig tijd verloren gaan. De derde operatie is die, waarbij een ijking van de meetsonde wordt verricht, in dezelfde zitting gevolgd door implantatie van de A.m.i. in het myocard (thoracotomie II). Deze operatie wordt verricht, wanneer is gebleken dat de meetsonde goed om het bloedvat gefixeerd is, beoordeeld aan de op p. 89 beschreven criteria. In het vierde deel van het experiment wordt respectievelijk 2, 3 en 4 weken na de eerste ijking een herijking verricht (thoracotomie III).

#### 6.6.2 Materiaal

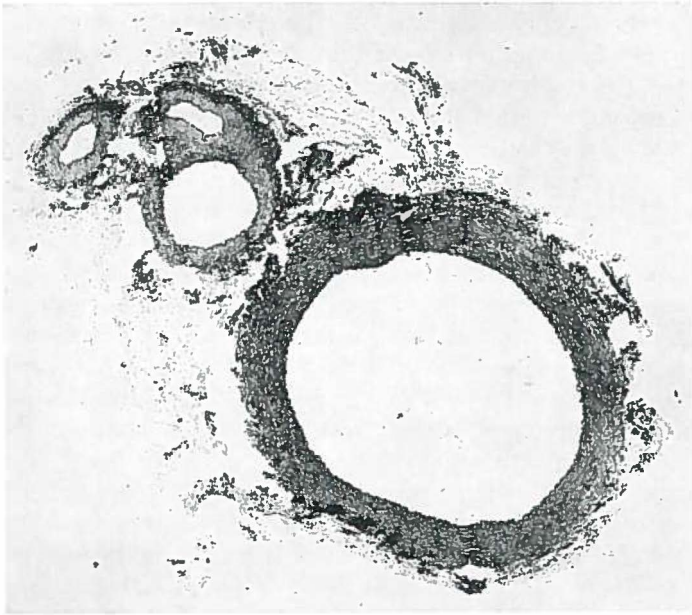
Er werden 8 honden geopereerd (serie F, tabel VIII). Bij alle dieren werd een oesophagostoma aangelegd en een meetsonde geïmplanteed. Ijking van de meetsonde en implantatie van de A.m.i. in het myocard kon in 5 gevallen worden verricht. Herijking kon driemaal op de gewenste tijdstippen, te weten 12, 21 en 28 d na de eerste ijking, worden uitgevoerd.

#### 6.6.3 Resultaten van de operaties

De resultaten van de oesophagostomie waren in het algemeen bevredigend. Alle dieren namen in de eerste dagen na de operatie af in gewicht, meestal door het uitbraken van sondevoeding. Soms trad ernstige diarree op, waarschijnlijk als gevolg van het te fijn malen van het voedsel. Het bleek mogelijk een normaal defecatiepatroon te verkrijgen door het toevoegen van carbo absorbens en vlees aan de voedingssuspensie. In enkele gevallen ontstond na de oesophagostomie door spanning op de naad van oesophagus en huid een defect in de caudale hoek van het stoma, dat evenwel spoedig granuleerde en epithelialiseerde. Het toucher in de oesophagus dat door de dieren goed wordt verdragen, maakt het palperen van de aortaboog, de A.brachiocephalica en de beide Aa.carotides mogelijk. Gecomprimeerd kunnen worden zowel de linker als de rechter A.subclavia, A.axillaris, truncus costocervicalis, A.vertebrales en A.m.i. Van deze vaten kan de A.m.i. tegen de 1e rib worden dichtgedrukt. Door het comprimeren van de A.m.i. wordt het bloedvat niet beschadigd, hetgeen is gebleken uit patholoog-anatomisch onderzoek van enkele arterie-segmenten, die vele malen digitaal waren dichtgedrukt (fig. 49).

De resultaten na implantatie van de meetsonde waren als volgt. Eén hond verbloedde door usuur van de A.m.i., waarschijnlijk doordat de meetsonde het vat niet op de juiste wijze omsloot (exp. F 429). In 2 van de 8 gevallen was het noodzakelijk het experiment wegens complicaties te beëindigen. In exp. F 371 trad een thoraxempyem op, doordat bij de implantatie van de meetsonde de kabel werd beschadigd en de onsteriele inhoud van de kabel in contact was gekomen met de thoraxholte. De kabel werd hersteld, maar na 14 d was de afscherming





*Fig. 49* Exp. F 373, serie F. Microfoto van een dwarse coupe van de A.m.i., 2 cm distaal van de oorsprong uit de A.subclavia. De arterie is ter plaatse vele malen digitaal gecomprimeerd; normale arterie, omgeven door losmazig bindweefsel (vergroting  $20\times$ ).

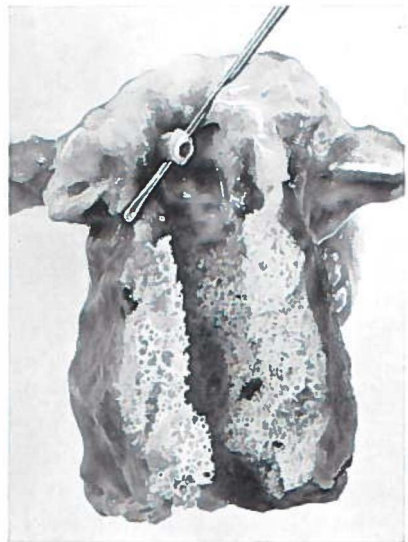
ter plaatse verroest. In de experimenten van serie F werd torsie van de kabel nog onvoldoende onderkend. In exp. F 369 was een slechte omsluiting van de A.m.i. door de meetsonde de aanleiding om het experiment te beëindigen.

Van de 5 overige dieren kon bij 3 een geslaagde herijking worden uitgevoerd (exp. F 367, F 373 en F 449). In exp. F 449 trad weliswaar kabelbreuk op, maar door herstel van de kabel kon de herijking toch worden verricht. De kabel was gebroken op de grens tussen de M.latissimus dorsi en de subcutis. Op deze plaats is de kabel voortdurend onderhevig aan bewegingsinvloeden. In de exp. F 387 en F 390 is te lang gewacht met het verrichten van de herijking. De pulsaties van het geregistreerde bloedstroomsignaal waren zeer klein geworden, wat er op duidde dat de implantaten vrijwel geobliteerd moesten zijn. Bij thoracotomie III bleek, dat de vaatwand was beschadigd ter hoogte van de meetsonde en dat herijking niet mogelijk was. In deze gevallen bleek dat niet torsie, maar retractie van de kabel van de meetsonde door fibrosering in de thorax tot beschadiging van de vaatwand had geleid.

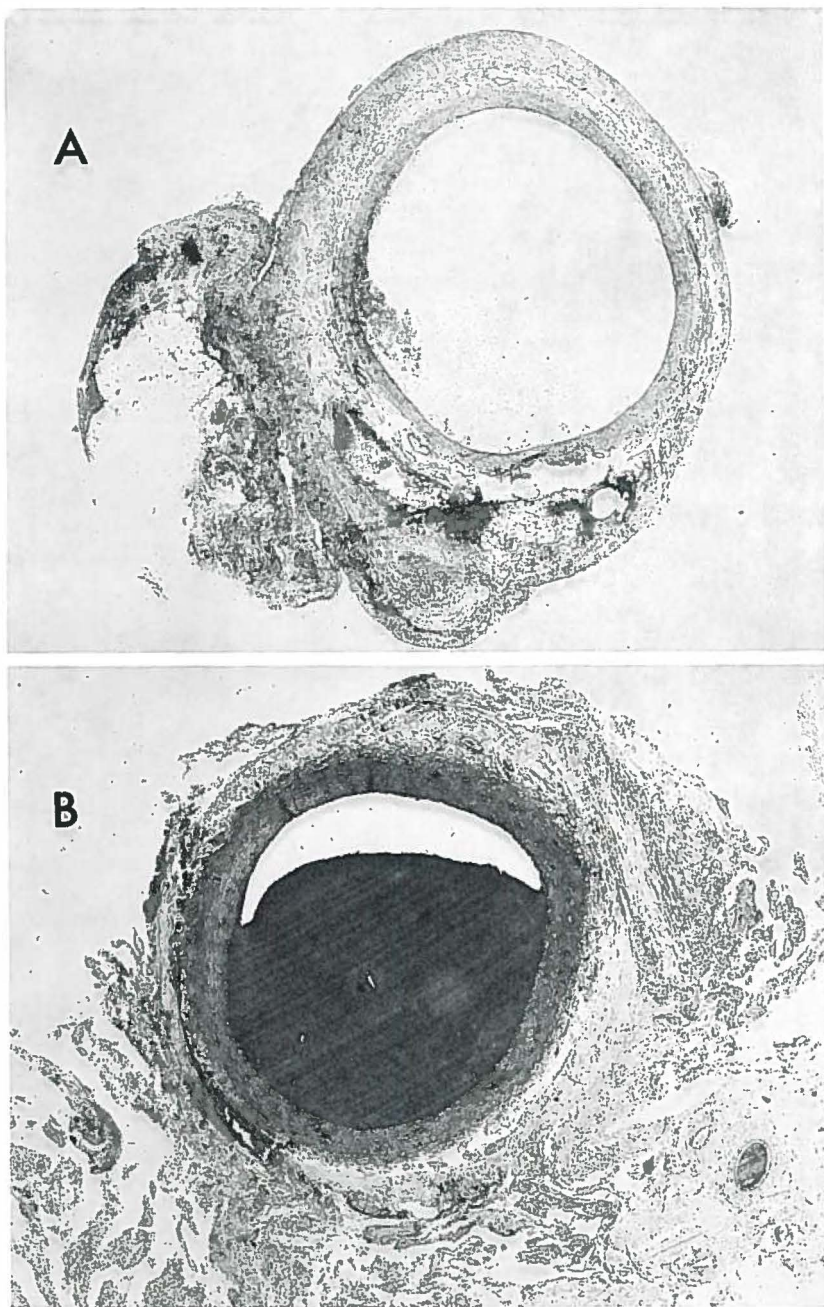
Bij obductie van de honden van deze serie en van andere hier niet beschreven experimenten bleek, dat de kabel van de meetsonde

in alle gevallen, behalve bij exp. F 371, reeds na enige dagen is omgeven door een stevige omhulling van bindweefsel, die de thoraxholte van de buitenwereld afsluit. Dat het segment van de A.m.i. in de meetsonde een vrijwel normaal lumen behoudt wanneer de meetsonde lege artis is aangebracht, is te zien in fig. 50 en 51. Na 14 d is de arterie nog omgeven door granulatiweefsel (fig. 51 A). Na ongeveer 1 maand resteert vaatrijk bindweefsel, dat allengs armer wordt aan bloedvaten (fig. 51 B). Het buitenste deel van de bindweefsellaag vertoont dikwijls necrose. Verkalking is niet waargenomen.

De belangrijkste punten van de bovengenoemde resultaten zijn als volgt samen te vatten. Het aanbrengen van een meetsonde die in blijvend contact moet staan met de wand van de A.m.i., vereist een minutieuze operatietechniek om letsel van de vaatwand door torsie of retractie van de meetsonde te voorkomen. Het ijken van een meetsonde voorafgaand aan de operatie volgens Vineberg, wordt uitstekend verdragen. Moeilijkheden zijn in hoofdzaak met de kabel van de meetsonde en met de vaatomsluiting te verwachten. Een breuk van de kabel in zijn extrathoracale beloop is waarschijnlijk te vermijden door deze onder de M.latissimus dorsi door te leiden naar de subcutane ruimte waar de connector komt te liggen. Voor storingen in de wondgenezing of longcomplicaties behoeft niet te worden gevreesd. Het blijkt dat een hond achtereenvolgens een oesophagostomie en 2 thoracotomieën kan doorstaan (fig. 52). Het leek dan ook verantwoord het experiment uit te breiden met het opwekken van ischemie in de voorwand van de linker ventrikel (hoofdstuk 7).

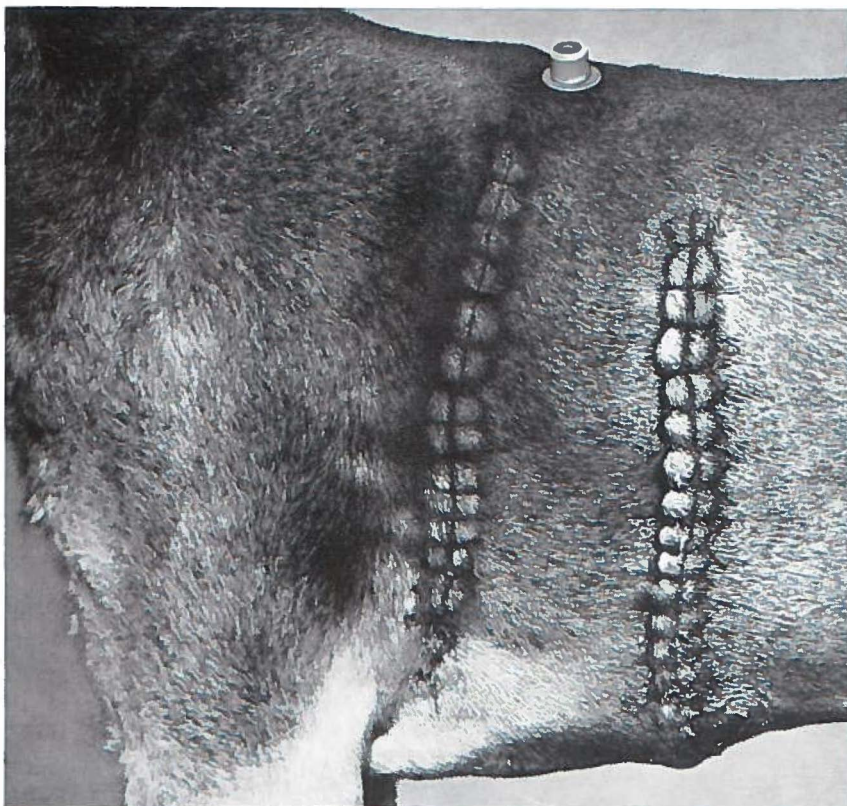


*Fig. 50* Exp. F 485, serie G. Obductiepreparaat van de A.m.i., 27 d na implantatie van de meetsonde (V 128). De A.m.i. en het blokje ivalonspons® waarin het kanaal voor de kabel is te onderscheiden, zijn *en bloc* uitgenomen. Het vaatsegment dat door de meetsonde omgeven is geweest, wordt naar voren gehouden.



*Fig. 51* Microfoto's van een dwarse coupe van de A.m.i. die ter plaatse door een meetsonde omgeven is geweest. A. Exp. F 369, serie F, 14 d na implantatie van de meetsonde (H 64); normale arterie, omgeven door oud granulatieweefsel. B. Exp. F 373, serie F, 33 d na implantatie van de meetsonde (H 69<sup>(1)</sup>); normale arterie, omgeven door vaatrijk bindweefsel. (Vergroting 20 ×).





*Fig. 52* Exp. F 390, serie F. Op de linker thoraxhelft van de hond zijn zichtbaar het craniale litteken van de posterolaterale thoracotomie I (12 d p.o.), de gehechte operatiewond van de anterolaterale thoracotomie II (2 d p.o.) en de connector van de meetsonde (H 69<sup>(1)</sup>), beschermd door een kapje van trovidur®.

#### 6.6.4 Resultaten van ijking en herijking

Een indruk over de reproduceerbaarheid van de ijkfactor van een geïmplanteerde elektromagnetische meetsonde kon in een drietal experimenten worden verkregen (tabel IX). Bij de interpretatie van de gegevens moet met het bestaan van verschillende factoren die de nauwkeurigheid van de elektromagnetische meting van de bloedstroomsterkte beïnvloeden, rekening worden gehouden<sup>44</sup>. De belangrijkste van deze factoren zijn het uitgangssignaal van de bloedstroommeter bij bloedstroomsterkte = 0, het snelheidsprofiel van de bloedstroom, de bloedvatomsluiting door de meetsonde en de hemoglobineconcentratie van het bloed. In eerste instantie is aangenomen, dat bij de 1e ijking en herijking geen verschil bestond in de beïnvloeding van de meting door de eerste 3 factoren. In exp. F 373 werd welis-

Tabel IX. Samenvatting van bij ijking en herijking in vivo verkregen ijkfactoren van elektromagnetische meetsondes (serie F)

Exp.	Meet-sonde	Ijking			Herijking		
		<i>t</i> (d)	<i>G</i> (ml·min <sup>-1</sup> ·μV <sup>-1</sup> )	<i>c</i> <sub>Hb</sub> <sup>(2)</sup> (g%)	<i>t</i> (d)	<i>G</i> (ml·min <sup>-1</sup> ·μV <sup>-1</sup> )	<i>c</i> <sub>Hb</sub> (g%)
F 367	H 69	0	125		12	115	
			134			118	
			136			114	
			132			113	
						111	
F 373	H 69 <sup>(1)</sup>	0	107	13.8	21	120	15.6
			118			112	
			109			119	
			118			118	
						116	
F 449	D 1	0	82	14.2	28	96	15.9
			79			95	
			82			94	
			75			93	
			79			91	
						93	

<sup>(1)</sup> Zie voetnoot tabel VIII.

<sup>(2)</sup> *c*<sub>Hb</sub> = hemoglobineconcentratie.

waar het 0-stroomsignaal verkregen bij een geopende 3e A.intercost., maar dit was zowel het geval bij de 1e ijking als bij de herijking. Bovendien bedroeg de bloedstroomsterkte door dit vat tijdens operatie niet meer dan 15 ml·min<sup>-1</sup>, terwijl geijkt werd bij een *Q*<sub>A.M.I.</sub> van 50-160 ml·min<sup>-1</sup>.

In de exp. F 373 en F 449 was het Hb-gehalte van het arteriële bloed bij de 1e ijking lager dan bij de herijking. In exp. F 367 is bij de 1e ijking abusievelijk geen bepaling van het Hb-gehalte verricht. Vlak voor de herijking in dit experiment is echter 500 ml 0.9% NaCl-oplossing intraveneus toegediend en dit was niet gebeurd bij de 1e ijking. Op grond hiervan is aangenomen, dat het Hb-gehalte tijdens de herijking lager is geweest dan tijdens de 1e ijking. Bekend is, dat bij een zelfde bloedstroomsterkte het met de elektromagnetische bloedstroommeter verkregen signaal kleiner is bij een hoog dan bij een laag Hb-gehalte, als meetsondes worden gebruikt die om het vat worden aangebracht <sup>44</sup>. Dit betekent, dat de verschillen tussen de bij de 1e ijking en de herijking gevonden waarden van *G* althans voor een deel zijn te verklaren. De gevonden reproduceerbaarheid werd ruimschoots voldoende geacht om bij verdere experimenten (serie G) van het verrichten van een herijking af te zien.

# Bloedstroommeting in de volgens Vineberg in het normale en het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i.

Hoofdstuk 7

## 7.1 Inleiding

Een van de doelstellingen van de experimenten van serie F, beschreven in paragraaf 6.6., was om ervaring op te doen met chronische elektromagnetische bloedstroommeting in een A.m.i. die is geïmplanteerd in het normale myocard. In 3 experimenten van deze serie was het mogelijk  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  gedurende respectievelijk 12 d, 21 d en 28 d na implantatie van de A.m.i. te meten. Chronische meting van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  in de in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. was pas mogelijk door experimenten uit te voeren, gebaseerd op de methode van serie F (fig. 48, p. 101) en uitgebreid met het gestandaardiseerd opwekken van ischemie in de voorwand van de linker ventrikel, voortgaand aan de implantatie van de A.m.i. (serie G). Van de 16 experimenten van serie G slaagden er in dit opzicht 5.  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  werd in deze gevallen gedurende respectievelijk 8 d, 9 d, 10 d, 41 d en 160 d gemeten. Afzonderlijk worden nu beschreven de 3 genoemde experimenten van serie F (paragraaf 7.2) en de gehele serie G, in het bijzonder de 5 geslaagde experimenten ervan (paragraaf 7.3). Een beschrijving van de vorm van de bloedstroomcurve, voor en na implantatie van de A.m.i. in het myocard wordt gegeven in paragraaf 7.4. Tenslotte worden in paragraaf 7.5 de eigen bevindingen over de bloedstroomsterkte in de A.m.i., die is geïmplanteerd in het normale en in het ischemische myocard, vergeleken met de relevante gegevens uit de literatuur.

## 7.2 Bloedstroommeting in de in het normale myocard geïmplanteerde A.m.i. (serie F)

### 7.2.1 Resultaten

Hier worden alleen besproken de geslaagde experimenten F 367, F 373 en F 449 (tabel VIII, p. 102).

*Exp. F 367.* In dit experiment werd gedurende 12 d na implantatie van de A.m.i. in het normale myocard bloedstroommeting verricht. Op de 12e dag werd herijking van de meetsonde uitgevoerd. Fig. 53 toont dat de netto bloedstroomsterkte in de A.m.i. na implantatie steeds  $< 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  was. Zoals reeds in paragraaf 6.4.3 is uiteengezet is

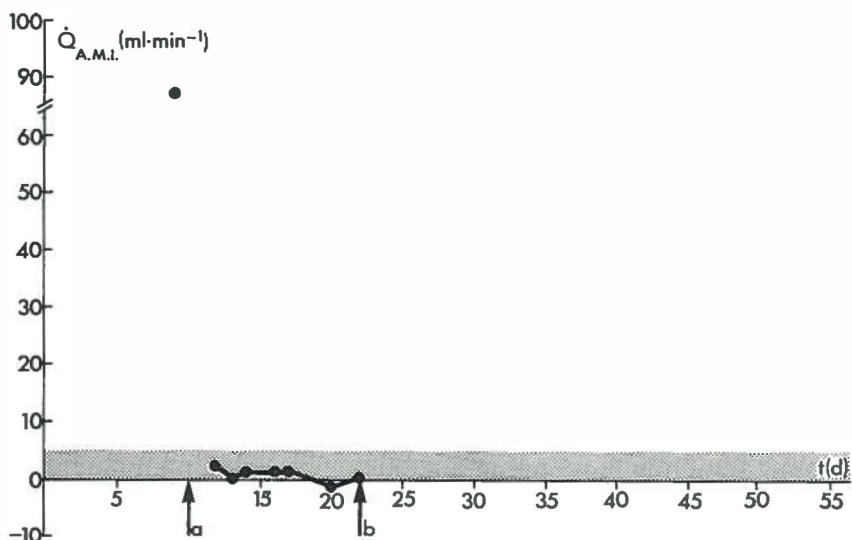


Fig. 53 Exp. F 367, serie F, elektromagnetische meetsonde H 69. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het normale myocard geïmplanteerde A.m.i. De pijlen (a) en (b) geven respectievelijk het tijdstip van implantatie van de A.m.i. en het einde van het experiment aan. Het vinden van een  $\dot{Q}_{A.M.I.} > 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  is geacht bewijzend te zijn voor het bestaan van een netto bloedstroom  $> 0$  (zie paragraaf 6.4.3).

een gemeten  $\dot{Q}_{A.M.I.} < 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  niet bewijzend voor het bestaan van een netto bloedstroom  $> 0$ . Dat geen bloed door de A.m.i. naar het myocard stroomde, werd nog eens bewezen bij bepaling van het distale 0-stroomsignaal voorafgaand aan de herijking. Wanneer vlak voor het begin van de tunnel de A.m.i. werd gecomprimeerd, bleek geen verandering van de bloedstroomsterkte te worden gemeten. Bij postmortaal onderzoek werd in de meetsonde een onbeschadigd arteriesegment gevonden. In de tunnel van het myocard was de wand van de A.m.i. vrijwel normaal. Er konden bij opspuiting van de A.m.i. met röntgencontrastmateriaal onder een druk van 100 mm Hg geen arterio-arteriële verbindingen tussen A.m.i. en coronairarteriën worden aangetoond. De hartspeer was bij macroscopisch en microscopisch onderzoek normaal.

*Exp. F 373.* In dit experiment werd gedurende 21 d na implantatie de bloedstroomsterkte in de A.m.i. gemeten. Na deze periode werd de meetsonde opnieuw geijkt. In dit geval werd reeds 2 d na de implantatie een netto bloedstroom van  $17 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  gevonden, die later tot maximaal  $57 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  opliep (fig. 54). Evenals in exp. F 367 stroomde geen bloed door de A.m.i. naar het myocard. Dit kon op dezelfde wijze als bij exp. F 367 worden aangetoond. Het bleek echter dat het bloed via de abusievelijk niet-geligeerde 3e A.intercost.



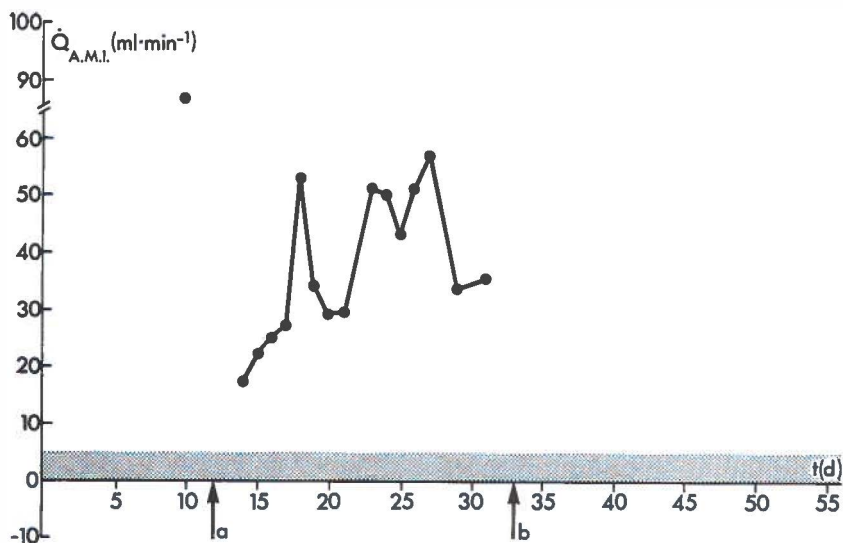


Fig. 54 Exp. F 373, serie F, elektromagnetische meetsonde H 69<sup>(1)</sup>. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het normale myocard geïmplanteerde A.m.i. De 3e A.intercost. is abusievelijk niet geligeerd. Zie voor verdere verklaring fig. 53.

die juist distaal van de meetsonde uit de A.m.i. ontsprong, afvloeide. Het merkwaardige feit deed zich voor, dat uit de distale stomp van de A.m.i. synchroon met de hartslag bloed stroomde. Hieruit bleek dat verbindingen van de A.m.i. met het coronairvatsysteem bestonden, wat bewezen kon worden bij postmortale opspuiting van de A.m.i. De hartspeer was normaal.

*Exp. F 449.* Na implantatie van de A.m.i. in het myocard werd gedurende 28 d de bloedstroomsterkte in het implantaat gemeten, tot het moment waarop herijking werd verricht. De netto bloedstroom in de A.m.i. was na implantatie = 0. In dit experiment trad, 21 d na implantatie van de A.m.i., een kabelbreuk van de meetsonde op. De kabel werd hersteld daar gestreefd werd naar een herijking, 4 weken na implantatie van de A.m.i. Deze werd uitgevoerd op de 28e dag. Voorafgaand aan de herijking bleek bij thoracotomie III dat door het plaatsen van een klem op het implantaat vlak voor de tunnel, de pulsaties in de geregistreeerde bloedstroomcurve afnamen, zonder dat de netto bloedstroomsterkte veranderde. Hieruit kon reeds worden afgeleid, dat de A.m.i. in het myocard open was. Dit werd bij obductie bevestigd. Er hadden zich evenwel geen arterio-arteriële verbindingen tussen de A.m.i. en de coronairarteriën gevormd. De hartspeer was normaal.

Uit de experimenten F 367, F 373 en F 449 blijkt, dat een open

A.m.i.-implantaat, al dan niet met arterio-arteriële verbindingen met de coronairarteriën, geen bijdrage behoeft te leveren aan de bloedvoorziening van het normale myocard.

### 7.3 *Bloedstroommeting in de in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. (serie G)*

#### 7.3.1 Materiaal en methoden

Serie G bestond uit experimenten bij 16 honden (tabel X). Bij alle dieren werd zowel een oesophagostoma aangelegd als een elektromagnetische meetsonde geïmplanteerd. In 9 gevallen was het mogelijk om na het opwekken van myocardischemie in de voorwand van de linker ventrikel ijking van de meetsonde en implantatie van de A.m.i. te verrichten. Voor het opwekken van myocardischemie werd gebruik gemaakt van de gestandaardiseerde werkwijze, toegepast bij serie D II (fig. 27 C, p. 57). In 5 van deze 9 gevallen kon bloedstroommeting in de in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. worden uitgevoerd, gedurende respectievelijk 8 d (exp. F 502), 9 d (exp. F 473), 10 d (exp. F 485), 41 d (exp. F 486) en 160 d (exp. F 494). De oorzaken waardoor de overige experimenten niet zijn geslaagd, zijn af te lezen uit tabel X; een nadere bespreking hiervan valt buiten het bestek van dit hoofdstuk.

#### 7.3.2 Resultaten.

*Exp. F 502.* In dit experiment kon gedurende 8 d na implantatie van de A.m.i. de bloedstroom worden bepaald. Het experiment moest worden beëindigd wegens het optreden van een ernstige dehiscentie van de wond en open pneumothorax. De  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  bereikte nooit een hogere waarde dan  $3 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Bij postmortaal onderzoek bleek de A.m.i. goed doorgankelijk te zijn. Er waren geen verbindingen tussen A.m.i. en coronairarteriën aantoonbaar. De relatieve verkleining van de doorsnede van de R.desc.ant. ( $-\Delta A_i^v / A_i^v$ ) bedroeg 89%. Het myocard toonde een langgerekt smal infarct (A.S. + A.I., zie p. 53).

*Exp. F 473.* In dit experiment kon  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  gedurende 9 d na implantatie van de A.m.i. worden gemeten. Op de 10e dag na implantatie van de A.m.i. succombeerde de hond ten gevolge van een intrathoracale bloeding, waarvan de oorzaak niet kon worden vastgesteld. In fig. 55 is te zien dat via de A.m.i. geen bloed naar het myocard stroomde. Bij obductie werden geen vaatverbindingen gevonden tussen A.m.i. en coronairarteriën. De vernauwingsgraad van de R.desc.ant. was, in overeenstemming met de verwachting, 82%. Er was geen myocardinfaarct aantoonbaar.

*Exp. F 485.* Bij dit experiment kon na implantatie van de A.m.i. de bloedstroomsterkte in het implantaat 4 maal worden bepaald, waarbij  $\dot{Q}_{A.M.I.} > 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  werd gevonden (fig. 56). De conclusie luidt

Tabel X    Overzicht van experimenten gericht op elektromagnetische meting van c  
bloedstroomsterkte in de in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. (serie C

Exp.	Oesophago- stomie	Thoracotomie I					Complicatie na thoracotomie I	
	t(d)	meetsonde					t(d)	soort
		t(d)	nr.	slang	vulling	afscherm.		
F 403	—29	0	H 67	sil <sup>(1)</sup>	—	Fe	10	slechte vaatomsluiting, A.m.i.-usuur
F 468	—14	0	R 106	pvc <sup>(1)</sup>	—	Ag		
F 471	—21	0	R 107	pvc	—	Ag		
F 473	—20	0	R 104	sil	—	Fe		
F 474	—10	0	R 106	pvc	—	Ag	12	kabelbreuk 7 kabelbreuk
F 477	—10	0	R 102	sil	—	Fe		
F 481	—10	0	H 68	pvc	—	Fe		
F 485	—21	0	V 128	pvc	—	Ag		
F 486	—21	0	V 127	sil	CAF.4 <sup>(1)</sup>	Fe	10	slechte vaatomsluiting
F 488	—21	0	V 124	sil	—	Fe		
F 489	—41	0	V 129	pvc	—	Ag		
F 491	—34	0	V 130	pvc	—	Ag		
F 492	—14	0	V 129	pvc	—	Ag	11	A.m.i.-usuur
F 494	—38	0	V 129	pvc	—	Ag		
F 501	—31	0	X 133	pvc	—	Ag	10	slechte vaatomsluiting
F 502	—49	0	X 138	sil	—	Au		

<sup>(1)</sup> Zie de voetnoten op p. 85.

Thoracotomie II				Complicatie na thoracotomie II	$\dot{Q}_{A.M.I.} > 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$
t(d)	ijking	Vineberg	opwekken ischemie	t(d) soort	
9	+	+	+	12 slechte vaatomsluiting	
7	+	+	+	9 slechte vaatomsluiting	
				37 A.m.i. dicht	
7	+	+	+	16 bloeding in de thorax e.c.i.	—
9	+	+	+	10 slechte vaatomsluiting	
17	+	+	+	27 acute hartdood	+
10	+	+	+	51 kabelbreuk	+
12	+	+	+	2 slechte vaatomsluiting	
				15 A.m.i.-usuur	
14	+	+	+	24 dehiscentie van de wond	+
				170 connector door de huid	
12	+	+	+	20 dehiscentie van de wond	—

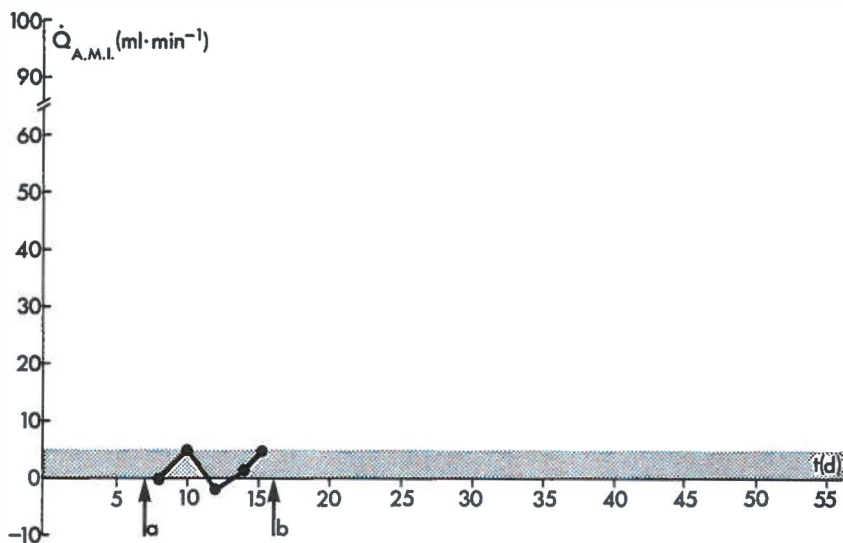


Fig. 55 Exp. F 473, serie G, elektromagnetische meetsonde R 104. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. Zie voor verdere verklaring fig. 53.

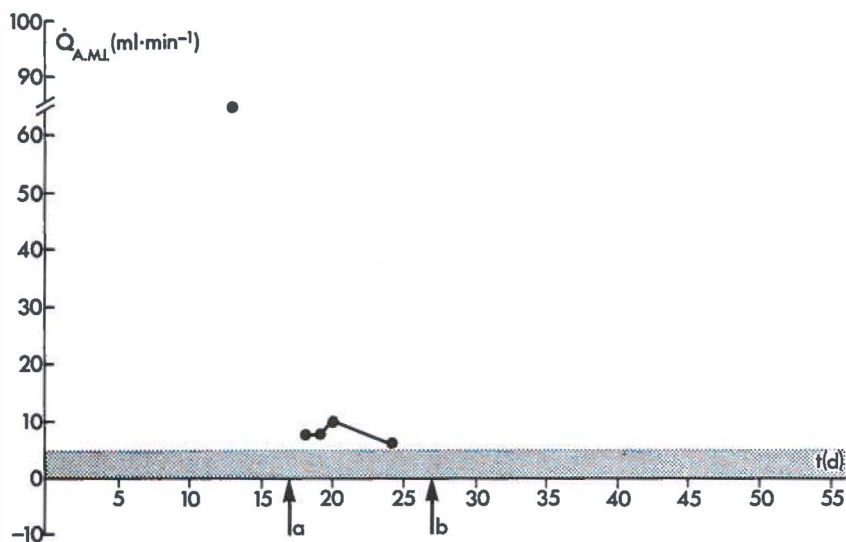


Fig. 56 Exp. F 485, serie G, elektromagnetische meetsonde V 128. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. Zie voor verdere verklaring fig. 53.

dat er via de A.m.i. bloed naar het myocard stroomde. De hond suc-combeerde als gevolg van myocardischemie 10 d na implantatie van de A.m.i. Bij postmortaal onderzoek werden geen afwijkingen van de hartspier vastgesteld, maar  $-\Delta A_t^v / A_t^v$  van de R.desc.ant. was 88% door de aanwezigheid van een reeds gedeeltelijk georganiseerde thrombus. In dit geval is het zeker dat al spoedig na de operatie ernstige ischemie is opgetreden. Als directe doodsoorzaak is ventrikelfibrilleren aangenomen. Er konden geen arterio-arteriële verbindingen worden aangetoond tussen A.m.i. en coronairarteriën.

*Exp. F 486.*  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  werd gedurende 41 d na implantatie van de A.m.i. gemeten. Kabelbreuk maakte meting over een langere periode niet mogelijk. De hond werd pas 124 d na de operatie volgens Vineberg gedood. Bij herhaling was een bloedstroom  $> 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  in de A.m.i. aantoonbaar (fig. 57). Postmortaal werden arterio-arteriële verbindingen aangetroffen tussen de A.m.i., die een vrijwel normale wand had, en het coronairvatsysteem. De vernauwingsgraad van de R.desc.ant. was 82%. Het ameroid was gedeeltelijk geresorbeerd. Er werd geen infarct gevonden.

*Exp. F 494.* Dit experiment is het enige dat in vrijwel alle opzichten slaagde. Er werden na de operatie volgens Vineberg gedurende 160 d metingen van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  verricht. Het experiment werd beëindigd toen necrose van de huid om de connector van de meetsonde was opgetreden. Fig. 58 geeft een overzicht van het verloop van de bloedstroomsterkte

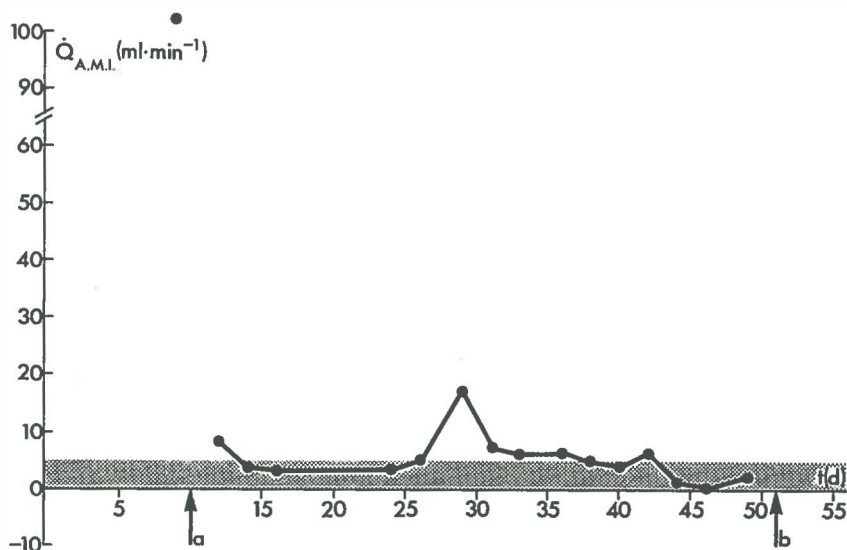


Fig. 57 Exp. F 486, serie G, elektromagnetische meetsonde V 127. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. Zie voor verdere verklaring fig. 53.

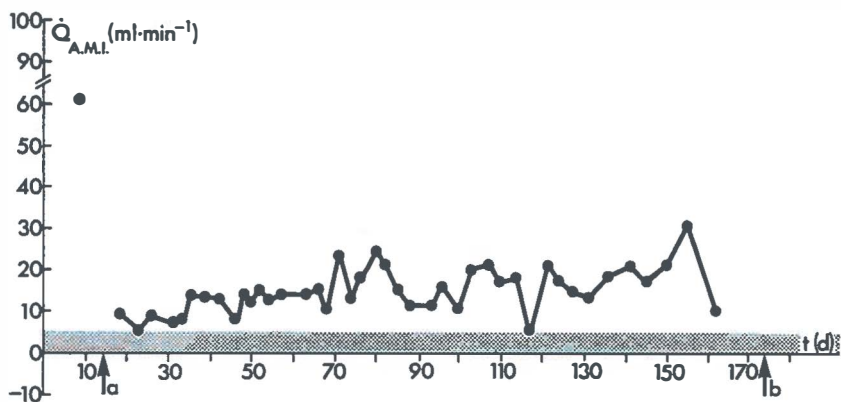


Fig. 58 Exp. F 494, serie G, elektromagnetische meetsonde V 129. Bloedstroomsterkte ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ) van een in het ischemische myocard geïmplanteerde A.m.i. Zie voor verdere verklaring fig. 53.

in de tijd. De bloedstroomsterkte in de A.m.i., waarvoor 4 d na operatie eenmaal een waarde van  $9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  was gevonden, steeg geleidelijk tot  $10\text{--}25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Bij cine-angiografie van de A.m.i., 156 d na de operatie volgens Vineberg werd weliswaar geen retrograde vulling van coronairarteriën waargenomen, maar wel afvloed van röntgencontrastvloeistof naar het myocard om het gebied van implantatie. Toen aan het einde van het experiment rethoracotomie werd verricht en het distale 0-stroomsignaal werd bepaald, nam  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  af met  $12 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . Na loslaten van de klem steeg  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  weer tot de uitgangswaarde. Dit bewijst dat zelfs onder de basale omstandigheden tijdens narcose de A.m.i. een bijdrage leverde aan de bloedvoorziening van het myocard. Na doorsnijding van de A.m.i. bleek uit de distale stomp van het implantaat, synchroon met de harts slag, bloed te vloeien. Bij postmortaal onderzoek was niet met zekerheid uit te sluiten dat zich distaal van de meetsonde zeer kleine verbindingen tussen de A.m.i. en de bloedvaten van de borstwand hadden gevormd. De A.m.i. was over een afstand van 5 cm met de borstwand vergroeid. Opspuiting van de distale stomp van het implantaat mislukte. Het in het myocard gelegen deel van de A.m.i. was goed doorgankelijk. De R.desc.ant. was geoccludeerd. Het myocard vertoonde, afgezien van fibrose rondom het implantaat, geen afwijkingen.

#### 7.4 *Vorm van de bloedstroomcurven van de A.m.i. voor en na implantatie van de A.m.i. in het myocard, tijdens de operatie volgens Vineberg*

In fig. 59 zijn tijdens de operatie van Vineberg geregistreerde bloedstroomcurven afgebeeld. De curven zijn ontleend aan een niet tot de series F of G behorend experiment, maar zijn wel representatief



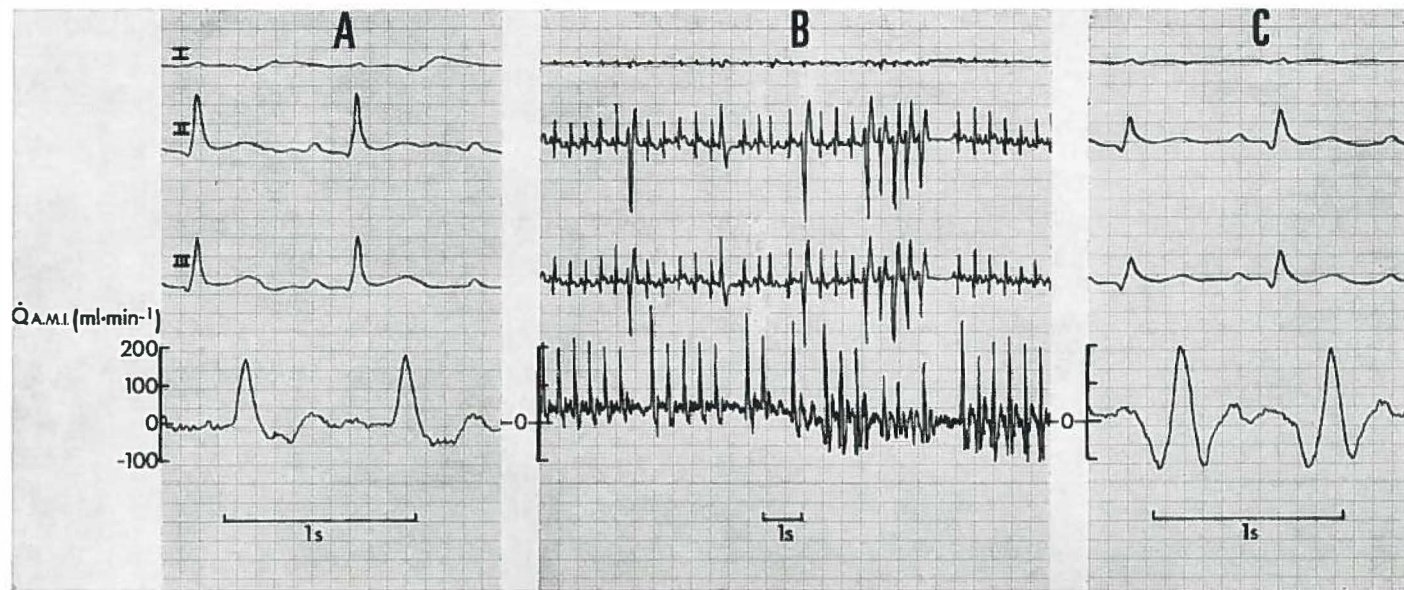


Fig. 59 Exp. F 511, elektromagnetische meetsonde X 130. Bloedstroomcurven van de A.m.i., geregistreerd tijdens de operatie volgens Vineberg. A. Vóór het implanteren van de A.m.i. in het myocard; alleen de 6e A.intercost. staat open;  $\dot{Q}_{A.M.I.} = 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . B. De A.m.i. wordt in de tunnel in het myocard getrokken. C. Na het implanteren van de A.m.i. in het myocard;  $\dot{Q}_{A.M.I.} = 0$ .  $G = 99 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \mu\text{V}^{-1}$ ; het 0-stroomsignaal is verkregen door distale afklemming van de A.m.i. (zie paragraaf 6.4.3). Van het ECG zijn de 3 standaardafleidingen geregistreerd. Bloedstroommeter: *Transflow* 600. Recorder: Elema *Mingograf* EM81.

voor de in deze series gedane bevindingen. De curve voor implantatie, gemaakt op het moment dat alleen de 6e A.intercost. open staat, toont het effect van de systole van het hart op de bloedstroom in de A.m.i. De bloedstroomsterkte in de A.m.i. neemt ongeveer 200 ms na de R-top in het ECG sterk toe. De terugwaartse stroming van het bloed, ongeveer 400 ms na de R-top, is te verklaren uit de elastische eigenschappen van de wand van de A.m.i. Wanneer de A.m.i. in de tunnel van het myocard wordt getrokken treden multiële ventriculaire extrasystolen op. De gemiddelde bloedstroomsterkte in de A.m.i. waaruit juist voor het intrekken in de tunnel op verschillende plaatsen bloed stroomt, neemt af tot ongeveer 0.

De curve na implantatie toont, dat aan het effect van de systole op de bloedstroom in de geïmplanteerde A.m.i. 2 componenten zijn te onderscheiden. Als eerste component treedt vrijwel direct na het begin van de systole een terugwaartse stroming van bloed in de A.m.i. op ten gevolge van de compressie van het bloedvat door het myocard. De 2e component is vergelijkbaar met het door de systole veroorzaakte effect in een niet-geïmplanteerde A.m.i. De terugwaartse stroming van het bloed die ongeveer 400 ms na het begin van de systole optreedt, is sterker uitgesproken bij de geïmplanteerde dan bij de niet-geïmplanteerde A.m.i. Dit is te verklaren door de omstandigheid dat nu bij de elastische eigenschappen van de A.m.i. ook die van het myocard zijn gevoegd.

## 7.5 *Discussie*

De resultaten van de geslaagde experimenten van de series F en G geven aanleiding tot enige overwegingen en laten enkele conclusies toe. De bevinding dat via een open A.m.i.-implantaat dat in een normaal myocard is geïmplanteerd, geen bloed naar het myocard stroomt (exp. F 367 en F 449), sluit aan bij die van anderen<sup>157</sup>. Dat door een dergelijk implantaat, ook in aanwezigheid van arterio-arteriële verbindingen met de coronairarteriën, geen bloed naar het myocard hoeft te stromen (exp. F 373), is een nieuw gegeven. Deze conclusie berust echter op een waarneming bij een proefdier in narcose. Tijdens afklemming van de A.m.i. vlak voor het hart werd geen verandering gezien in de, op dat moment geringe, gemeten bloedstroomsterkte in de A.m.i. Strikt bewijzend voor het ontbreken van bloedstroom naar het myocard is dit experiment niet. Uit de experimenten van Baird en Mankletow is gebleken dat de druk in de A.m.i. in een oppervlakkig gelegen, distaal tunnelgedeelte, hoger kan zijn dan in de coronairarteriën, wat volgens de auteurs een stimulant zou zijn voor de vorming van een collaterale circulatie, ook wanneer geen ischemie van het myocard bestaat<sup>9</sup>. Men kan zich moeilijk voorstellen dat het genoemde drukverschil het ontstaan

van bloedstroom naar het myocard niet zou bevorderen. Deze bloedstroom is echter zo klein, dat het met de toegepaste methode van bloedstroommeting moeilijk is hem met zekerheid aan te tonen.

Aangenomen wordt dat de aanwezigheid van een gebied met lokale myocardischemie het ontwikkelen van arterio-arteriële verbindingen tussen de geïmplanteerde A.m.i. en de coronairarteriën en het ontstaan van een positieve netto bloedstroom in de A.m.i. bevordert <sup>157,187</sup>. De uitkomsten van de experimenten van serie G wijzen ook in deze richting. Een merkwaardige bevinding in exp. F 485 is het bestaan van een  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  van meer dan  $5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , al vanaf 2 d na implantatie van de A.m.i., buiten aanwezigheid van verbindingen tussen A.m.i. en coronairarteriën. Waarschijnlijk heeft hier al zeer vroeg na de implantatie van de A.m.i. een gebied met lokale myocardischemie bestaan. De vraag rijst of in dit geval, onder invloed van de ischemie, wellicht toch bloed is afgevoerd via de sinusoiden. Hammond et al. <sup>94</sup> en Provan et al. <sup>156</sup> vonden in acute experimenten, direct na implantatie van de A.m.i., een bloedstroom van  $3-9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , hetgeen goed met de eigen bevindingen overeenstemt. De uitslag van acute metingen van een kleine bloedstroom moet echter met reserve worden gezien. Een nader onderzoek naar de achtergronden van deze waarnemingen zou op zijn plaats zijn.

De uitslagen van de laatste 2 experimenten nemen de twijfel weg of via een geïmplanteerde A.m.i. bloed kan stromen naar het myocard. Een bloedstroom van  $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ , zoals in experiment F 494, is bij een hond zeker een belangrijke bijdrage aan de bloedvoorziening van het myocard. De uitkomsten van anderen, die 6 maanden na implantatie  $\dot{Q}_{A.M.I.} = 13-47.5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  (gemiddeld  $29 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ ) vonden <sup>54</sup> en 7-8 maanden na implantatie  $\dot{Q}_{A.M.I.} = 28 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  <sup>156</sup>, zijn in goede overeenstemming met de bevindingen bij de laatste 2 experimenten. Door Seeman <sup>170</sup> en door Gorlin en Taylor <sup>86</sup> is aangetoond dat de bloedstroom van de geïmplanteerde A.m.i. ten goede komt aan het capillairbed van het myocard en niet via shunts verdwijnt. Zij kwamen tot deze conclusie op grond van uitwascurven van in de Aa.coron. ingespoten <sup>85</sup>Kr, in het myocard geïnjiceerde <sup>131</sup>Xe en in de A.m.i. gebrachte <sup>85</sup>Kr. Deze belangrijke vondst geeft een functionele betekenis aan de metingen van  $\dot{Q}_{A.M.I.}$ .

Uit de eigen waarnemingen en die van anderen blijkt dat de bijdrage die de geïmplanteerde A.m.i. aan de bloedvoorziening van het ischemische myocard kan leveren, direct na de operatie gering is en langzamerhand groter wordt. De toestand van een patiënt die een operatie volgens Vineberg heeft ondergaan, is dientengevolge niet direct na de operatie verbeterd. Na enige weken echter kan via de A.m.i. enig bloed gaan stromen naar het ischemische deel van het myocard. In hoeverre de morbiditeit en de mortaliteit van patiënten met ischemische hartziekte hierdoor kunnen dalen, behoeft nader onderzoek.

# Summary

Stenosis or occlusion of the coronary arteries, as a result of atherosclerosis, leads to ischaemic heart disease. In 1964, ischaemic heart disease accounted for 30% of the total mortality among men between 45-75 years, in Western Europe<sup>93</sup>. This, however, is merely a momentary figure; since about 1950 this percentage has shown an alarming up-trend, especially in the younger age groups. Unfortunately, no unequivocal effect has so far been observed from preventive measures against ischaemic heart disease. Once myocardial ischaemia produces symptoms, therapy is indispensable. Non-surgical treatment is pre-eminent, but efforts to protect the endangered myocardium can also be made by means of a revascularization procedure. A direct revascularization procedure can be defined as an operation on the coronary arteries, while an indirect revascularization procedure is an operation on the myocardium. Of the indirect procedures, that according to Vineberg, which involves implantation of the left A. mammaria interna (A.m.i.) in the wall of the left ventricle, is considered promising.

This thesis describes a study carried out in order to measure the blood flow in an A.m.i., after implantation in the ischaemic myocardium. The experiments were made in dogs, with the aid of implanted electromagnetic sensors. A functioning implant – of course the principal prerequisite for a successful experiment – can be achieved only if the A.m.i. is implanted in an ischaemic area of the myocardium. Since there was no known standardized method of inducing a given degree of myocardial ischaemia, such a method had first to be developed. Next, a procedure had to be evolved for reliable chronic electromagnetic rheometry in the A.m.i. implanted in the normal myocardium, which would make it possible to measure the flow in the A.m.i. implanted in an ischaemic myocardium.

Chapter 2 presents a historical review of indirect revascularization-surgery. Operations performed in order to supply arterial blood to the myocardium while by-passing the coronary arteries, are discussed. Of these indirect procedures, only that according to Vineberg has had large-scale clinical application. In the development of Vineberg's

work, three phases can be distinguished. Phase I (1946-1951) was confined to experimental studies. Phase II (1951-1963) was the phase of clinical application of the operation by Vineberg himself and a few others. In 1963, the value of the procedure was recognized and phase III began, which still continues. However, there are still many uncertainties as to the effect of the operation, and these are described in detail. It is concluded that further investigation is required into the consequences of implantation of the A.m.i. in the ischaemic myocardium.

Chapter 3 describes preliminary personal experiments about the technique of A.m.i. implantation and the induction of myocardial ischaemia. In 7 dogs (series A) the implantation of the A.m.i. in the myocardium was preceded in the same session by application of Vineberg's (type I) ameroid constrictors to the ramus descendens anterior and ramus circumflexus. All dogs of this series died within 7 days of the operation as a result of rapidly progressive ischaemia in the wall of the left ventricle. An explanation of this fact was sought in the circumstance that the type I constrictor usually has an internal diameter which is smaller than the external diameter of the coronary artery, so that the very application of the constrictor causes stenosis of the vessel. In 12 other dogs (series B), constrictors of larger internal diameter (type II) were used in the same operation as in series A; this ensured prolonged survival of the dogs with functioning implants, as confirmed by angiography. An analysis of results showed that the technique of A.m.i. implantation was acceptable. The problem to be solved concerned a standardized method of inducing adequate myocardial ischaemia.

Chapter 4 discusses the fundamental research which had to be done before the method of inducing myocardial ischaemia could be standardized. Personal observations about the anatomy of the coronary arteries are given with special reference to the total number of branches of the ramus descendens anterior and ramus circumflexus and the total number of subepicardial anastomoses in the region of the left ventricle. The consequences of these findings for induction of ischaemia in the wall of the left ventricle by constriction or ligation of coronary arteries, are discussed. The question then arises as to how the blood flow in the coronary arteries can be impeded in order to produce a state of chronic potential hypoxia which is regarded as the ideal degree of myocardial ischaemia. A description is given of a new ameroid constrictor (type III), which can be applied without producing initial stenosis of the coronary arteries but nevertheless has a sufficient constricting capacity. Since the electrocardiogram is used as the principal parameter in identifying a state of chronic potential hypoxia, a detailed discussion is devoted to the normal ECG at rest and after exertion in dogs, and to the conditions and method of derivation.

A critical analysis is presented of the results obtained in 50 dogs, with reference to frequency, rhythm, frontal electrical axis, zone of transition,  $|Q|/|R|$ -quotient, the excursion of the ST-segment and that of the T-wave. Finally, postmortem examination of the myocardium and coronary arteries was standardized. An account is given of the manner in which infarctions are documented, intercoronary anastomoses demonstrated and the degree of constriction of the coronary arteries by the ameroid constrictors calculated.

Chapter 5 describes the experiments carried out to standardise a method for producing chronic potential hypoxia in (a part of) the left ventricular wall. Three operative methods were tested and are schematically represented in fig. 27 (p. 57). The series C, D I, D II and E were planned for this purpose. In series C (fig. 27 A) it was found that induction of myocardial ischaemia throughout the wall of the left ventricle, with the aid of type III ameroid constrictors, produced a high mortality. The same applies to the procedure followed in series D I (fig. 27 B). But the method used in series D II (fig. 27 C), constriction of the ramus descendens anterior and ligation of 30-70% of the intercoronary anastomoses between the branches of the ramus descendens anterior and the ramus circumflexus, produced an area of chronic potential hypoxia in the anterior wall of the left ventricle in the majority of cases. The condition thus produced was an acceptable starting-point for experiments made in order to measure the blood flow in an A.m.i. implanted in the myocardium ( $\dot{Q}_{A.M.I.}$ ). In the control series E of 5 dogs with perspex rings on the ramus descendens anterior and ramus circumflexus, no ECG changes and no postmortem changes of the myocardium and coronary arteries were found.

Chapter 6 discusses the method developed for measuring the blood flow in an A.m.i., implanted in the myocardium, in a chronic experiment. First, a description is given of the *sine wave* electromagnetic flowmeter, the sensors and the two ways in which the mean flow rate signal is obtained. Next comes a discussion about the surgical technique of implantation of the electromagnetic sensor, which is applied to the A.m.i. at the level of the second rib. The criteria of successful implantation of the sensor are that the resistance between the two electrodes becomes constant a few days after its implantation and that the contact resistances between electrodes and vascular wall likewise become constant and do not differ too much. Whether these criteria are fulfilled can be deduced from the blood flow curves. The method used to obtain the zero flow signal consists of digital compression of the A.m.i. through a low cervical oesophagostoma. This method of compression causes no vascular lesion. After a description of the surgical technique of oesophagostomy, the reliability of the method used to obtain the zero flow signal is discussed. Argu-



ments are presented to show why at flowmetry, with digital compression of the A.m.i. through the oesophagostoma to obtain the zero flow signal, only a  $\dot{Q}_{A.M.I.} > 5 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$  is conclusive of the presence of a net blood flow  $> 0$ . Calibration of the implanted sensor is effected *in vivo in situ*, before implantation of the A.m.i. in the myocardium, after severance of the blood vessel distal to the sensor. The calibration factor  $G$  has been defined as the flow rate  $\dot{Q}$  that corresponds to a blood flow signal of  $1 \mu\text{V}$  measured by the electrodes of the sensor. Conversion of the excursion value at each determination into the number of  $\mu\text{V}$  at the electrodes makes it possible to derive  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  from it with the aid of the calibration factor. Finally, a discussion is presented of the method used in the experiments of series F, for calibration and recalibration of the sensors on the A.m.i. before and after an operation according to Vineberg (fig. 48, page 101). The principal purpose was to establish the reproducibility of the calibration factor in calibration and recalibration. The many complications which occurred in the course of the experiments are described. The reproducibility of the calibration factor was considered to be quite sufficient to warrant omission of recalibration of the sensor in the subsequent experiments, made to measure the flow rate in an A.m.i. implanted in the ischaemic myocardium.

Chapter 7 describes the results of eight successful experiments in which the flow rate in an A.m.i. implanted in the myocardium was repeatedly measured. In three cases the A.m.i. had been implanted in a normal myocardium (series F), and in five cases in an ischaemic myocardium (series G). For measurements in the latter cases, the method used for calibration and recalibration of the sensors was used, with two modifications. The operation was extended to include induction of myocardial ischaemia in the anterior wall of the left ventricle by the method used in series D II (fig. 27 C), and no recalibration was carried out.

It was found that in a patent A.m.i. implanted in an (as yet) non-ischaemic myocardium, with or without anastomoses to the coronary arteries, no blood flows to the myocardium. However in the presence of an area of local myocardial ischaemia, a flow of blood through the A.m.i. to the myocardium did occur. In personal experiments the  $\dot{Q}_{A.M.I.}$  which was zero or very small immediately after implantation, rose in the course of a few months to a maximum of  $25 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ . In view of findings obtained by others<sup>86, 170</sup> it is assumed that this amount of blood goes to the capillary system of the myocardium. Therefore, an A.m.i. implanted in the ischaemic myocardium can contribute to the coronary blood supply. Further clinical trials are needed to find out to what degree morbidity and mortality can be reduced, when this operation is performed in patients with ischaemic heart disease.



# Literatuur

1. ADAMS, R. – Internal mammary artery ligation for coronary insufficiency. *New Engl. J. Med.*, 258, 113, 1958.
2. ALSHAMMA, A. M., CRIOLLOS, R. L. en ROE, B. B. – Revascularization of the posterior wall of the heart by right internal mammary artery implantation. A quantitative flow study. *Ann. Thorac. Surg.*, 5, 319, 1968.
3. ARANOW, S., CORELLI, V. H. en NORMAN, J. C. – Serial myocardial Krypton-Xenon clearances in experimental Vineberg preparations with long term cannulation. *Circulation*, 35-36, Suppl. II, 55, 1967.
4. ARNULF, G. – La résection du plexus préaortique dans l'angine de poitrine. *Arch. Mal. Coeur*, 42, 1191, 1948.
5. AVRIL, P. B. – Le champ électrique du coeur normal et pathologique, Étude expérimentale. Thèse, Marseille, 1956. Imprimerie Saint-Lambert.
6. BAILEY, C. P., HIROSE, T., BRANCATO, R., AVENTURA, A. en YAMAMOTO, N. – Revascularization of the posterior (diaphragmatic) portion of the heart. *Ann. Thorac. Surg.*, 2, 791, 1966.
7. BAIRD, R. J., COHOON, W. J., SPRATT, E. H. en WILLIAMS, W. G. – An improved method of myocardial revascularization with a vascular implant. *Arch. Surg.*, 95, 724, 1967.
8. BAIRD, R. J., MANKTELOW, R. T., COHOON, W. J., WILLIAMS, W. G. en SPRATT, E. H. – Improved pressure gradients and flow rates in myocardial vascular implants. *Ann. Surg.*, 168, 736, 1968.
9. BAIRD, R. J. en MANKTELOW, R. T. – The systolic pressure in the tunnelled portion of a myocardial vascular implant. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57, 714, 1969.
10. BAKST, A. A., MANIGLIA, R., ADAM, A. en BAILEY, C. P. – The physiologic and pathologic evaluation of the implantation of the internal mammary artery into the left ventricular myocardium for the treatment of coronary artery disease. *Surgery*, 38, 349, 1955.
11. BARNER, H. B., KAISER, G. C., MUDD, J. G., JELLINEK, M. en HANLON, C. R. – Internal mammary artery implantation. Effects upon coronary flow and ventricular function. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56, 43, 1968.
12. BARONOFSKY, I. D., SPRAFKA, J. L. en NOBLE, J. F. – Use of intestinal loops for revascularization of the heart. *Circulat. Res.*, 2, 506, 1954.
13. BARONOFSKY, I. D., HANNON, D. W. en TURBACK, C. E. – Cardiojejunopexy for coronary artery disease. *Surgery*, 39, 3, 1956.
14. BATTEZZATI, M., TAGLIAFERRO, A. en DE MARCHI, G. – La legatura delle due arterie mammarie interne nei disturbi di vascolarizzazione del miocardio. *II. Minerva med.*, 46, 1178, 1955.
15. BECK, C. S. – The effect of surgical solution of chlorinated soda (Dakin's solution) in the pericardial cavity. *Arch. Surg.*, 18, 1659, 1929.
16. BECK, C. S. – The development of a new bloodsupply to the heart by operation. *Ann. Surg.*, 102, 801, 1935.

17. BECK, C. S. en TICHY, V. L. – The production of a collateral circulation to the heart. *Amer. Heart J.*, 10, 849, 1935.
18. BECK, C. S. – Coronary sclerosis and angina pectoris. *Surg. Gynec. Obstet.*, 64, 270, 1937.
19. BECK, C. S. – The coronary operation. *Amer. Heart. J.*, 22, 539, 1941.
20. BECK, C. S. – Principles underlying the operative approach to the treatment of myocardial ischemia. *Ann. Surg.*, 118, 788, 1943.
21. BECK, C. S., HAHN, R. S., LEIGHNINGER, D. en MCALLISTER, F. F. – Operation for coronary artery disease. *J.A.M.A.*, 147, 1726, 1951.
22. BECK, C. S. en LEIGHNINGER, D. S. – Operations for coronary artery disease. *J.A.M.A.*, 156, 1226, 1954.
23. BECK, C. S. en LEIGHNINGER, D. C. – Operations for coronary artery disease. *Ann. Surg.*, 141, 24, 1955.
24. BECK, C. S. – Coronary artery disease-physiologic concepts-surgical operation. *Ann. Surg.*, 145, 439, 1957.
25. BECK, C. S., BROFMAN, B. L. en MAUTZ, F. R. – Symposium on coronary artery disease. *Dis. Chest.*, 37, 243, 1957.
26. BECK, C. S. – Coronary heart disease after twenty-five years. *J. Thorac. Surg.*, 36, 329, 1958.
27. BELLMAN, S. en FRANK, H. A. – Intercoronary collaterals in normal hearts. *J. Thorac. Surg.*, 36, 584, 1958.
28. BELLMAN, S. en FRANK, H. A. – Vascular channels established by implantation of a systemic artery into the myocardium. *Ann. Surg.*, 147, 426, 1958.
29. BIGELOW, W. G., BASIAN, H. en TRUSLER, G. A. – Internal mammary artery implantation for coronary heart disease; a clinical follow-up study one to eight years after operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 45, 67, 1963.
30. BIGELOW, W. G., ALDRIDGE, H. E. en MACGREGOR, D. C. – Internal mammary implantation (Vineberg operation) for coronary heart disease: Cineangiography and long-term follow-up. *Ann. Surg.*, 164, 459, 1966.
31. BJÖRK, V. O. en BJÖRK, L. – Internal mammary artery implantation for angina pectoris: angiographic evaluation of Beck and Vineberg procedures. *Ann. Surg.*, 164, 236, 1966.
32. BJÖRK, L., CULLHED, J., HALLÉN, A. en STRÖM, G. – Result of internal mammary artery implantation in patients with angina pectoris. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2, 1, 1968.
33. BLAIR, C. R., ROTH, R. F. en ZINTEL, H. A. – Evaluation of internal mammary artery ligation for relief of angina pectoris. *Surg. Forum*, 8, 345, 1958.
34. BLAIR, E. – Anatomy of the ventricular coronary arteries in the dog. *Circulat. Res.*, 9, 333, 1967.
35. BLESOVSKY, A., DEAL, C. W., KERTH, W. J. en GERBODE, F. – Retrograde internal mammary artery implantation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 53, 556, 1967.
36. BLOOMER, W. E., VIDONE, R. A. en LIEBOW, A. A. – Implantation of the splenic artery into the myocardium as a source of collateral circulation. *Yale J. Biol. Med.*, 36, 295, 1964.
37. BLOOMER, W. E., NOMICOS, E. N. en WARSHAWSKI, F. – Myocardial revascularization after experimental bilateral internal mammary artery implantation. *Amer. Surg.*, 33, 49, 1967.
38. BLOOMER, W. E., BELAND, A. J. en COPE, J. – Clinical use of the splenic artery for myocardial revascularization. Technical considerations. *Ann. Thorac. Surg.*, 5, 419, 1968.
39. BLUMGART, H. L., LEVINE, S. A. en BERLIN, D. D. – Congestive heart failure and angina pectoris; the therapeutic effect of thyroidectomy on patients without clinical or pathologic evidence of thyroid activity. *Arch. intern. Med.*, 51, 866, 1933.

40. BLUMGART, H. L., ZOLL, P. M., FREEDBERG, A. S. en GILLIGAN, D. R. – The experimental production of intercoronary arterial anastomoses and their functional significance. *Circulation*, 1, 10, 1950.
41. BOEREMA, I. en BLICKMAN, J. R. – Reduced intrathoracic circulation as an aid in angiocardiology. *J. Thorac. Surg.*, 30, 129, 1955.
42. BRENER, B. J. en WARREN, R. – Internal mammary implantation operations for relief of myocardial ischemia. *New Engl. J. Med.*, 273, 479, 1965.
43. BROUWER, H. A. – The normal and the pathological anatomy and histology of the arterial component of the coronary circulatory system (a radiographic and microscopic study of the forms of appearance in the dog, considered in comparison to the situation found in man). *Acta cardiol. (Brux.)*, 20, 218, 1965.
44. BRUNSTING, J. R. en TEN HOOR, F. – Factors preventing accurate in vitro calibration of non cannulating electromagnetic flow transducers. In Chr. CAPPELEN JR., editor – *New findings in Blood Flowmetry*, p. 107. Universitetsforlaget, Oslo, 1968.
45. BRUNSTING, J. R. en VISSER, K. R. – Ongepubliceerde gegevens.
46. BURMAN, S. O., PANAGOPOULOS, P. en KAHN, S. – The electrocardiogram of the normal dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51, 379, 1966.
47. CAGAN, S. en BARTA, E. – Die Bedingungen des konstanten Elektrokardiogramm beim Hunde. *Z. Kreisl. Forsch.*, 48, 1101, 1959.
48. CAMPBELL, J. S. – Stereoscopic radiography of the coronary system. *Quart. J. Med.*, 22, 247, 1929.
49. CARLSON, R. G., EDLICH, R. F., KALKE, B. R., SUBRAMANIAN, V., GANS, H., LANDÉ, A. J., BONNABEAU JR., R. C. en LILLEHEI, C. W. – Myocardial revascularization: Role of myocardial tunnel length as a determinant of implant patency. *Circulation*, 36, Suppl. II, 81, 1967.
50. CARLSON, R. G., EDLICH, R. F., LANDÉ, A. J., BONNABEAU, R. C., GANS, H. en LILLEHEI, C. W. – A new concept for the rationale of the Vineberg operation for myocardial revascularization. *Surgery*, 65, 141, 1969.
51. CARTER, R. N., GALL, S. A. en WADSWORTH, C. L. – An experimental study of collateral coronary circulation produced by cardiopneumopexy. *Surgery*, 25, 489, 1949.
52. CONDORELLI, L. – Die Ernährung des Herzens und die Folgen ihrer Störung. Steinkopf, Dresden und Leipzig, 1932.
53. CRAWLEY, G. J. en SWENSON, M. J. – The canine electrocardiogram, prior to and following production of cardiac lesions. *Vet. Med.*, 61, 363, 1966.
54. CRIOLLOS, R. L., ALSHAMMA, A. M. en ROE, B. B. – Direct measurement of extracoronary bloodflow after revascularization procedures. *Ann. Thorac. Surg.*, 4, 151, 1967.
55. DAICOFF, G. R., BRUNNEN, P. L., SIDERIUS, N., PINC, R. D., MOULDER, P. V. en ADAMS, W. E. – Experimental delayed occlusion of the left coronary artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 39, 672, 1960.
56. DART, C. H., KATO, Y., SCOTT, S. M., FISH, R. G., NELSON, W. M. en TAKARO, T. – Internal thoracic (mammary) arteriography, a questionable index of myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59, 117, 1970.
57. DAY, S. – The role of anatomical variations in the coronary arteries with particular emphasis upon intercoronary anastomoses. *Irish J. med. Sci.*, 6, 500, 1957.
58. DETWEILER, D. K. – Cardiovascular disease in animals: Clinical considerations. In A.A. Luisada, editor – *Cardiology*, vol. 5, sec. 27, p. 10. Mc. Graw-Hill Book Company, Inc., New York, 1961.
59. DETWEILER, D. K. – Advances in canine cardiology. *Small Animal Clinic.*, 2, 315, 1962.

60. DIETRICH, E. B., LIDDICOT, J. E., KINARD, S. A. en DE BAKEY, M. E. – An analysis of operated and non operated patients with documented coronary arterial disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57, 115, 1969.
61. DIGIGLIA, J. W., LAZZARA, R. en OCHSNER, J. L. – Effect of ischemia on immediate flow in internal mammary myocardial implants. *Surgery*, 66, 527, 1969.
62. DUCHESNE, E. R. en VINEBERG, A. M. – An experimental study of the effect of mechanically induced ischemia upon the mammary-coronary anastomoses. *Surgery*, 43, 837, 1958.
63. EFFLER, D. B., GROVES, L. K., SONES JR., F. M. en SHIREY, E. K. – Increased myocardial perfusion by internal mammary artery implant: Vineberg's operation. *Ann. Surg.*, 158, 526, 1963.
64. EFFLER, D. B., SONES JR., F. M., GROVES, L. K. en SUAREZ, E. – Myocardial revascularization by Vineberg's internal mammary artery implant. Evaluation of postoperative results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 50, 527, 1965.
65. ELLIOTT, E. C., JONES, E. L., BLOOR, C. M., LEON, A. S. en GREGG, D. E. – Day to day changes in coronary hemodynamics secondary to constriction of circumflex branch of left coronary artery in conscious dogs. *Circulat. Res.*, 22, 237, 1968.
66. ELLIS, P. R. en DEL ROSARIO, V. C. – Internal mammary implantation. A comparison of the Vineberg and Sewell operation in dogs. *Ann. Thorac. Surg.*, 2, 862, 1966.
67. FANFANI, M. – Ricerche sulle variante del circolo coronarico del cuore, con particolare riguardo alla irrogazione del setto interventricolare e ai problemi del circolo collaterale. *Arch. De Vecchi Anat. pat.*, 19, 779, 1953.
68. FAUTEUX, M. – A new method for developing a better collateral blood supply to the heart. *Canad. med. Ass. J.*, 38, 186, 1938.
69. FAUTEUX, M. – Experimental study of the surgical treatment of coronary disease. *Surg. Gynec. Obstet.*, 71, 151, 1940.
70. FAVOROLO, R. G. – Bilateral internal mammary artery implants; operative technic – a preliminary report. *Cleveland Clin. Quart.*, 34, 61, 1967.
71. FAVOROLO, R. G. – Double internal mammary artery implants. Operative technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55, 457, 1968.
72. FAVOROLO, R. G., EFFLER, D. B., GROVES, L. K., FERGUSSON, D. J. G. en LOZADA, J. S. – Double internal mammary artery – myocardial implantation. Clinical evaluation of results in 150 patients. *Circulation*, 37, 549, 1968.
73. FERGUSSON, D. J. G., SHIREY, E. K., SHELDON, W. C., EFFLER, D. B. en SONES, JR., F. M. – Left internal mammary artery implant – postoperative assessment. *Circulation*, 37-38, Suppl. II, 24, 1968.
74. FRIEDBERG, C. K. – Diseases of the heart. W. B. Saunders, Philadelphia and London, 1966.
75. FULTON, W. F. M. – The coronary arteries; arteriography, microanatomy and pathogenesis of obliterative coronary artery disease. Charles Thomas, Springfield, Illinois, USA, 1965.
76. FUQUAY, M. C., CAREY, L. S., DAHL, E. V., KIRKLIN, J. W. en GRINDLAY, J. H. – Myocardial revascularization: a comparison between internal mammary and subclavian artery implantation in the dog. *Surg. Forum*, VI, 211, 1955.
77. GARAMELLA, J. J., HAY, L. J., GEORGE, V. P. en JENSEN, N. K. – Modified cardiopneumopexy employing segmental resection: an experimental method with directional flow studies. *Surgery*, 39, 574, 1956.
78. GARRETT, H. E., KINARD, S., HENLY, W. S. en DE BAKEY, M. E. – Internal mammary artery implant into left ventricular myocardium for angina pectoris: Report of a successful case ten years following operation. *Cardio-vasc. Res. Cent. Bull.*, 1, 105, 1963.

79. GEHA, A. S. en MCGOON, D. C. – Effects of continuous rhythmic muscular contraction on the patency of an intramuscularly implanted systemic artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55, 328, 1968.
80. GLENN, F. en BEAL, J. M. – The fate of an artery implanted in the myocardium. *Surgery*, 27, 841, 1950.
81. GLENN, F., HOLSWADE, G. R. en GORE, A. L. – The fate of an artery implanted in the myocardium. *Surg. Forum*, p. 289, 1950.
82. GLOVER, R. P., DAVILA, J. C., KYLE, R. K., BEARD JR., J. C., TROUT, R. G. en KITCHELL, J. R. – Ligation of the internal mammary artery as a means of increasing blood supply to the myocardium. *J. Thorac. Surg.*, 34, 661, 1957.
83. GOLDBERGER, E. – Unipolar lead electrocardiography and vectorcardiography. III ed. H. Kimpton, London, 1953.
84. GOLDMAN, A., GREENSTONE, S. M., PREUSS, F. C., STRAUSS, S. H. en CHANG, E. – Experimental methods for producing a collateral circulation to the heart, directly from the left ventricle. *J. Thorac. Surg.*, 31, 364, 1956.
85. GONIN, P. – Über die Lage der elektrischen Herzachse beim Hund. Inaug. Diss. Bern, 1962.
86. GORLIN, R. en TAYLOR, W. J. – Selective revascularization of the myocardium by internal mammary artery implant. *New Engl. J. Med.*, 275, 283, 1966.
87. GRANT, R. T. en VIKO, L. E. – Observations on the anatomy of the Thebesian vessels of the heart. *Heart*, 15, 103, 1929.
88. GREGG, D. E., SHIPLEY, R. E. en BIDDER, T. G. – The anterior cardiac veins. Their functional importance in the venous drainage of the right heart. *Amer. J. Physiol.*, 139, 732, 1943.
89. GREGG, D. E. – Coronary circulation in health and disease. H. Kimpton, London, 1950.
90. GRIFFIN, J. C., HARDY, J. D. en TURNER, M. D. – Does internal mammary ligation increase arterial flow to the myocardium? *Surg. Forum*, 8, 325, 1958.
91. GROSS, L. en BLUM, L. – Effect of coronary artery occlusion on dogs' heart with total coronary sinus ligation. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 32, 1578, 1935.
92. GROSS, L., BLUM, L. en SILVERMAN, G. – Experimental attempts to increase the blood supply to the dogs' heart by means of coronary sinus occlusion. *J. exp. Med.*, 65, 91, 1937.
93. HAAS, J. H. DE en RUSBACH, H. W. – Changing mortality patterns and cardiovascular diseases. De Erven Bohn N.V., Haarlem, 1964.
94. HAMMOND, G. L., PROVAN, J. L. en AUSTEN, G. W. – Experimental evaluation of myocardial revascularization procedures. *Ann. Surg.*, 164, 951, 1966.
95. HANNON, D. W. en BARONOFKY, I. D. – A comparison of cardiojejunopexy with other methods of revascularizing the heart. *Surgery*, 40, 1111, 1956.
96. HARRIS, B. R. en HUSSEY, R. – The electrocardiographic changes following coronary artery ligation in dogs. *Amer. Heart J.*, 12, 724, 1936.
97. HATTLER, B. G. en SABISTON, D. C. – Myocardial revascularization. *Surgery*, 66, 620, 1969.
98. HEINBECKER, P. en BARTON, W. A. – Operations for development of collateral circulation to the heart. *J. Thorac. Surg.*, 9, 431, 1939.
99. HEINBECKER, J. en SLOME, D. – An effective method for the development of collateral circulation to the myocardium. *Ann. Surg.*, 114, 186, 1941.
100. HERMAN, M. V., ELLIOTT, W. C. en GORLIN, R. – An electrocardiographic, anatomic, and metabolic study of zonal myocardial ischemia in coronary heart disease. *Circulation*, 35, 834, 1967.

101. HILL, J. D. – The significance of foreleg positions in the interpretation of electrocardiograms and vectocardiograms from research animals. *Amer. Heart J.*, 75, 518, 1968.
102. HORWITZ, S. A., SPANIER, M. R. en WIGGERS, M. C. – The electrocardiogram of the normal dog. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 84, 121, 1953.
103. JACOBSON, J. H. en MCALLISTER, F. F. – A method for the controlled occlusion of larger bloodvessels. *Ann. Surg.*, 145, 334, 1957.
104. JAGENEAU, A. H. M. – Persoonlijke mededeling.
105. JAGENEAU, A. H. M., SCHAPER, W. K. A. en RENS, W. – A simple pneumatic cuff for occlusion of small arteries in dogs, pigs and sheep. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 310, 182, 1969.
106. JAMES, T. N. – Anatomy of the coronary arteries. Paul P. Hoeber, Inc., New York, 1961.
107. JOHANNSON, B., LINDER, E. en SEEMAN, T. – Collateral bloodflow in the myocardium of dogs measured with Krypton<sup>85</sup>. *Acta physiol. scand.*, 62, 263, 1964.
108. JOHANNSON, B., LINDER, E. en SEEMAN, T. – Coronary collateral bloodflow in relation to the mass of ischemic myocardium, studied with Krypton<sup>85</sup>. *Acta physiol. scand.*, 63, 495, 1965.
109. JONNESCO, T. – Traitement chirurgical de l'angine de poitrine par la résection du sympathique cervicothoracique. *Bull. Acad. Méd. (Paris)*, 84, 93, 1920.
110. JUDKINS, M. P. – Selective coronary arteriography. *Radiology*, 89, 815, 1967.
111. KATZ, L. H., SOSKIN, S. en FRISCH, R. – Variations in contour of the records found in serial electrocardiograms of the dog. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)*, 32, 208, 1934.
112. KAY, E. B., MCLAUGHLIN, E. E. en SUZUKI, A. – Preliminary studies on postoperative volume flows after bilateral internal mammary artery implantation. *Amer. J. Cardiol.*, 22, 235, 1968.
113. KAY, E. B. en SUZUKI, A. – Myocardial revascularization by bilateral internal mammary artery implantation; experimental and clinical data. *Amer. J. Cardiol.*, 22, 227, 1968.
114. KAZZAZ, D. en SHANKLIN, W. M. – The coronary vessels of the dog demonstrated by colored plastic (vinyl acetate) injection and corrosion. *Anat. Rec.*, 107, 43, 1950.
115. KEY, J. A., KERGIN, F. G., MARTINEAU, Y. en LECKEY, R. G. – A method of supplementing the coronary circulation by a jejunal pedicle graft. *J. Thorac. Surg.*, 28, 320, 1954.
116. KHAZEI, A. H., KIME, W. P., PAPADOPOULOS, C. en COWLEY, R. A. – Myocardial canalization. A new method of myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.*, 6, 163, 1968.
117. KHOURI, E. M. en GREGG, D. E. – Miniature electromagnetic flow meter applicable to coronary arteries. *J. Appl. Physiol.*, 18, 224, 1963.
118. KHOURI, E. M. en GREGG, D. E. – An inflatable cuff for zero determination in blood flow studies. *J. Appl. Physiol.*, 23, 395, 1967.
119. KITCHELL, J. R., GLOVER, R. P. en KYLE, R. H. – Bilateral internal mammary artery ligation for angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.*, 1, 46, 1958.
120. KLINE, J. L., STERN, H., BLOOMER, W. E. en LIEBOW, A. A. – The application of an induced bronchial collateral circulation to the coronary arteries by cardiopneumopexy. *Amer. J. Path.*, 32, 663, 1956.
121. LALICH, J., COHEN, L. en WALKER, G. – The frequency of electrocardiographic variations in normal, unanesthetized dogs. *Amer. Heart J.*, 22, 105, 1941.
122. LANNEK, N. – A clinical and experimental study on the electrocardiogram in dogs. Thesis, Stockholm, I. Hoeggströms Bocktryckeri A.B., 1949.



123. LERICHE, R. en FONTAINE, R. – Surgical treatment of angina pectoris. *Amer. Heart J.*, 3, 649, 1928.
124. LEZIUS, A. – Die kunstliche Blutversorgung des Herzmuskels. *Arch. klin. Chir.*, 189, 342, 1937.
125. LITVAK, J., SIDERIDES, L. E. en VINEBERG, A. M. – The experimental production of coronary artery insufficiency and occlusion. *Amer. Heart J.*, 53, 505, 1957.
126. LOMBARD, E. A. en WITHAM, C. – Electrocardiogram of the anesthetized dog. *Amer. J. Physiol.*, 181, 567, 1955.
127. LORD JR., J. W., CORYLLOS, E., LOWENFELS, A. B., DYSART, R., NEUMANN, C. G. en HINTON, W. – Evaluation of operations for revascularization of the myocardium by the study of coronary blood flow using extracorporeal circulation. *Surgery*, 43, 202, 1958.
128. LOWENFELS, A. B., NEUMANN, C. G., WADE, W. H., WEDEL, J. VON, LORD JR., J. W. en HINTON, J. W. – The effects of gradual occlusion of the coronary arterial circulation in dogs and pigs. *Surg. Forum*, 7, 302, 1956.
129. McNALLY, E. M. en BENCHIMOL, A. – Internal mammary artery implant. A method for assessing the physiologic efficacy of the "Vineberg Procedure". *Amer. J. Cardiol.*, 19, 542, 1967.
130. MAINZER, F. en KRAUZE, M. – Ueber spontane Konfigurationsänderungen des normalen Extremitätenelektrokardiogramms beim Hunde. *Cardiologia*, 1, 148, 1937.
131. MALETTE, W. G. en TAIT, I. B. – Posterior implantation of the internal mammary artery. *Surg. Forum*, 17, 169, 1966.
132. MALETTE, W. G., SCHNEIDER, B. en TAIT, I. B. – "Demand" and internal mammary artery implantation. *Circulation*, 35-36, Suppl. I, 152, 1967.
133. MANIGLIA, R. en BAKST, A. A. – Implantation of the left internal mammary artery in the myocardium; a histopathological evaluation after six months. *Arch. Surg.*, 73, 157, 1956.
134. DE MARCHI, G., BATTEZZATI, M. en TAGLIAFERRO, A. – Primi risultati sperimentali e clinici di un nuovo intervento di rivascularizzazione miocardica. *Atti Soc. ital. Cardiol.*, 1, 98, 1956.
135. DE MARCHI, G., BATTEZZATI, M. en TAGLIAFERRO, A. – Influenze della legatura della arterie mammarie interne sulla insufficienza miocardica. *Minerva med.*, 47, 1184, 1956.
136. MASSIMO, C. en BOFFI, L. – Myocardial revascularization by a new method of carrying blood directly from the left ventricular cavity into the coronary circulation. *J. Thorac. Surg.*, 34, 257, 1957.
137. MAUTZ, F. R. en BECK, C. S. – The augmentation of collateral coronary circulation by operation. *J. Thorac. Surg.*, 7, 113, 1937.
138. MAY, A. M., BAILEY, C. P., BEAL, A. en VARCO, R. – Operations for coronary disease. Report of the Committee on Cardiovascular Surgery. *Am. Coll. of Chest Physicians. Dis. Chest*, 55, 332, 1969.
139. MEEK, W. J., KEENAN, M. en THEISEN, H. J. – The auricular bloodsupply in the dog; I General auricular supply with special reference to the sino-auricular node. *Amer. Heart J.*, 4, 591, 1929.
140. MEER, J. J. VAN DER, RENEMAN, R. S., SCHNEIDER, H. en WIEBERDINK, J. – A technique for estimation of intramyocardial pressure in acute and chronic experiments. *Cardiovasc. Res.*, 4, 132, 1970.
141. MILLER, E. M., CHRISTENSEN, G. C. en EVANS, H. E. – *Anatomy of the dog*. W. B. Saunders, Philadelphia and London, 1964.
142. MOORE, R. A. – The coronary arteries of the dog. *Amer. Heart J.*, 5, 743, 1929.
143. MORITZ, A. R., HUDSON, C. L. en ORGAIN, E. S. – Augmentation of the extra-cardiac anastomoses of the coronary arteries through pericardial adhesions. *J. exp. Med.*, 56, 927, 1932.



144. NEPTUNE, W. B. – Discussie bij 203.
145. NEWTON, C., ELLIS, A. en ZARMSKI, S. – Standardization of electrocardiographic recordings in repeated experiments on supine anesthetized dogs. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 104, 482, 1960.
146. O'HARA, J. – An experimental study to increase bloodsupply to an ischemic myocardium. Part I: Anatomy of bloodvessels in canine heart. *Tôhuku J. exp. Med.*, 63, 145, 1956.
147. O'SHAUGHNESSY, L. – An experimental method of providing a collateral circulation to the heart. *Brit. J. Surg.*, 23, 665, 1936.
148. PARSONS, W. en PURKS, W. K. – Total thyroidectomy for heart disease. *Ann. Surg.*, 105, 722, 1937.
149. PEARCE, C. W., HYMAN, A. L., BREWER, P., SMITH, P. E. en CREECH JR., O. – Myocardial revascularization: implantation of intercostal artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52, 809, 1966.
150. PETERSEN, E. S., RICKETTS, H. T., BREWER, N. R., LINTS, H. A., TEST, C. E. en TUPIKOVA, N. A. – Electrocardiogram of the Beagle dog. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 77, 330, 1951.
151. PIANETTO, M. B. – The coronary arteries of the dog. *Amer. Heart J.*, 18, 403, 1939.
152. PIFARRÉ, R., JASUJA, M. L., LYNCH, R. D. en NEVILLE, W. E. – Myocardial revascularization by transmyocardial acupuncture. A physiological impossibility. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 58, 424, 1969.
153. PRINZMETAL, M., SIMPKIN, B., BERGMAN, H. C. en KRUGER, H. E. – Studies on the coronary circulation. II The collateral circulation of the normal heart by coronary perfusion with radioactive erythrocytes and glass spheres. *Amer. Heart J.*, 33, 420, 1947.
154. PROUDFIT, W. L. – Therapeutic procedures for angina pectoris. *Dis. Chest*, 55, 271, 1969.
155. PROUDFIT, W. L., SONES JR., F. M., SHIREY, E. K., FERGUSON, D. J. G. en SHELDON, W. C. – Revascularization of the myocardium. *Dis. Chest*, 55, 315, 1969.
156. PROVAN, J. L., HAMMOND, G. L. en AUSTEN, W. G. – Flowmeter studies of internal mammary artery function after implantation into the left ventricular myocardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 52, 820, 1966.
157. RAWITSCHER, R. E., WILSON, W. J. en MULLER, W. H. – Evaluation of the effect of mechanically induced myocardial ischemia on the fate of an internal mammary artery implant. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59, 774, 1970.
158. REIMANN, D. L., COWLEY, R. A. en RABY, W. T. – An attempt to establish collateral circulation to the myocardium. *Bull. Sch. Med. Maryland*, 35, 1, 1950.
159. REIMANN, D. L. en MANSBERGER JR., A. R. – A technical consideration of cardiopneumopexy – comparative study. *Bull. Sch. Med. Maryland*, 38, 118, 1953.
160. ROBERTSON, H. F. – Re-establishment of coronary circulation in progressive coronary occlusion. *Arch. Path.*, 18, 586, 1934.
161. RUSSEK, H. J. – Medical versus surgical therapy for angina pectoris. *Dis. Chest*, 55, 269, 1969.
162. SABISTON JR., D. C. – Discussie bij 163.
163. SABISTON JR., D. C., FAUTEUX, J. P. en BLALOCK, A. – An experimental study of the fate of arterial implants in the left ventricular myocardium; with a comparison of similar implants in other organs. *Ann. Surg.*, 145, 927, 1957.
164. SABISTON JR., D. C. en BLALOCK, A. – Experimental ligation of the internal mammary artery and its effect on coronary occlusion. *Surgery*, 43, 906, 1958.

165. SCHAPER, W. – The collateral circulation in the canine coronary system. Thesis, Leuven, 1967.
166. SCHECHTER, D. C. en DUBOST, C. – The surgical treatment of atherosclerotic heart disease. Collective Review. Surg. Gynec. Obstet., 118, 613, 1964.
167. SCHILDT, P., STANTON, E. en BECK, C. S. – Communications between the coronary arteries produced by the application of inflammatory agents to the surface of the heart. Ann. Surg., 118, 34, 1943.
168. SCHLESINGER, M. J. – An injection plus dissection study of coronary artery occlusions and anastomoses. Amer. Heart J., 15, 528, 1938.
169. SCHLESINGER, M. J. – Relation of anatomic pattern to pathologic conditions of the coronary arteries. Arch. Path., 30, 403, 1940.
170. SEEMAN, T. – The effect of internal mammary artery implantation on myocardial blood flow during temporary coronary occlusion in dogs. Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 2, 75, 1968.
171. SEN, P. K., UDWADIA, T. E., KINARE, S. G. en PARULKAR, G. B. – Transmyocardial acupuncture. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 50, 181, 1965.
172. SEN, P. K., DAULATRAM, J., KINARE, S. G., UDWADIA, T. E. en PARULKAR, G. B. – Further studies in multiple transmyocardial acupuncture as a method of myocardial revascularization. Surgery, 64, 861, 1968.
173. SEWELL, W. H., TAKARO, T., RAYL, J. E. en QUINN, R. P. – A technique using coronary cine arteriography for surgical and physiologic studies in dogs. Amer. J. Roent., 88, 49, 1962.
174. SEWELL, W. H. – Coronary cine arteriography for recognition of "demand" for collateral arteries. J.A.M.A., 186, 224, 1963.
175. SEWELL, W. H. en SEALY, W. C. – Coronary cine arteriography and pedicle operation in diagnosis and treatment of coronary insufficiency. Surgery, 55, 99, 1964.
176. SEWELL, W. H., SONES, F. M., FISH, R. G., JOYNER, J. T. en EFFLER, D. B. – The pedicle operation for coronary insufficiency: technique and preliminary results. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 49, 317, 1965.
177. SEWELL, W. H. – Results of 122 mammary pedicle implantations for angina pectoris. Ann. Thorac. Surg., 2, 17, 1966.
178. SEWELL, W. H. – Surgery for acquired coronary disease. Charles Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A., 1967.
179. SMITH, P. E., MOBIN-UDDIN, K., LOMBARDO, C. en JUDE, J. – Metabolic studies of blood infused into the myocardium. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 53, 566, 1967.
180. SOAVE, O. A. – Clinical electrocardiograms of the dog. Amer. J. vet. Res., 15, 336, 1954.
181. SONES JR., F. M. – Coronary arteriography. Read before the 8th Annual convention of the American College of Cardiology, Philadelphia, 1959.
182. SONES JR., F. M. en SHIREY, E. K. – Collateral arterial channels in living human with coronary artery disease. Circulation, 22, 815, 1960.
183. SPALTEHOLZ, W. – Die Arterien der Herzwand – anatomische Untersuchungen an Menschen- und Tierherzen. Hirzel, Leipzig, 1924.
184. SPARKS, C. H. – Factors responsible for success of the Vineberg operation. An experimental study. Ann. Thorac. Surg., 3, 455, 1967.
185. SPENCER, F. C. – Discussie bij GARDNER, R. J., PLYBON, B. L., GLASS, D. D. en WARDEN, H. E. – Relief of posterior myocardial ischemia by splenic artery implantation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 54, 867, 1967.
186. SPENCER, F. C., REPERT, E. H., BOYD, A. D. en CORTES, L. E. – Implantation of the splenic artery into the left ventricle for coronary artery disease. Amer. Surg., 34, 831, 1968.
187. TAYLOR, W. J. en GORLIN, R. – Objective criteria for internal mammary artery implantation. Ann. Thorac. Surg., 4, 143, 1967.

188. THEBESIIUS, A. C. – *Dissertatio medica de circulo sanguinis in corde. Lugduni Batavorum*, 1708.
189. TSCHOPP, H. M., RAKUSAN, K., GUDBJARNASON, S. en BING, R. J. – Physiologic studies on revascularization of the dog heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55, 466, 1968..
190. URSCHEL JR., H. C. en MORALES, A. R. – Posterior myocardial revascularization by retrograde internal mammary artery implantation. *Surgery*, 61, 59, 1968.
191. VANSANT, J. H. en MULLER JR., W. H. – Experimental evaluation of internal mammary artery ligation as a method of myocardial revascularization. *Surgery*, 45, 840, 1959.
192. VANSANT, J. H. en MULLER JR., W. H. – Surgical procedures to revascularize the heart. A review of the literature. *Amer. J. Surg.*, 100, 572, 1962.
193. VASTESAEGER, M., STRAETEN, P. VAN DER, FRIART, J., CANDAELE, G., GHYS, A. en BERNARD, R. – Les anastomoses intercoronariennes telles qu'elles apparaissent à la coronarographie post mortem. *Acta Cardiol. (Brux.)*, 12, 365, 1957.
194. VIEUSSENS, R. DE – *Nouvelles découvertes sur le coeur. Paris*, 1706, gecit. door Wearn, J. T. – The role of the Thebesian vessels in the circulation of the heart. *J. exp. Med.*, 47, 293, 1928.
195. VINEBERG, A. M. – Development of anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *Canad. med. Ass. J.*, 55, 117, 1946.
196. VINEBERG, A. M. – Development of anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *J. Thorac. Surg.*, 18, 839, 1949.
197. VINEBERG, A. M. en NILOFF, P. H. – The value of surgical treatment of coronary artery occlusion by implantation of the internal mammary artery in the ventricular myocardium. *Surg. Gynec. Obstet.*, 91, 551, 1950.
198. VINEBERG, A. M. en MILLER, W. D. – An experimental study of the physiological role of an anastomosis between the left coronary circulation and the left internal mammary artery implanted into the left ventricular myocardium. *Surg. Forum*, 1, 294, 1951.
199. VINEBERG, A. M. en MILLER, G. – Internal mammary–coronary anastomosis in the surgical treatment of coronary artery insufficiency. *Canad. med. Ass. J.*, 64, 204, 1951.
200. VINEBERG, A. M. – Internal mammary artery implant in the treatment of angina pectoris: a three year follow-up. *Canad. med. Ass. J.*, 70, 367, 1954.
201. VINEBERG, A. M. en BULLER, W. – Pericardial fat blanket to supplement internal mammary artery implant. *Canad. med. Ass. J.*, 70, 76, 1954.
202. VINEBERG, A. M. en BULLER, W. – Technical factors which favor mammary – coronary anastomosis. *J. Thorac. Surg.*, 30, 411, 1955.
203. VINEBERG, A. M., MUNRO, D., COHEN, H. en BULLER, W. – Four years clinical experience with internal mammary artery implantation in the treatment of human coronary artery insufficiency, including additional experimental studies. *J. Thorac. Surg.*, 29, 1, 1955.
204. VINEBERG, A. M. en WALKER, J. – Six months to six years experience with coronary artery insufficiency treated by internal mammary artery implantation. *Amer. Heart J.*, 54, 851, 1957.
205. VINEBERG, A. M. – Coronary vascular anastomosis by internal mammary artery implantation. *Canad. med. Ass. J.*, 78, 781, 1958.
206. VINEBERG, A. M. en DELIYANNIS, T. D. – The sponge operation for myocardial revascularization: an experimental study. *Canad. med. Ass. J.*, 78, 610, 1958.
207. VINEBERG, A. M. en MCMILLAN, G. C. – The fate of the internal mammary implant in the ischemic human heart. *Dis. Chest*, 33, 64, 1958.

208. VINEBERG, A. M., DELIYANNIS, T. D. en PABLO, G. – Myocardial nutrition after the ivalon sponge operation: the return of a 400 million year old system. *Canad. med. Ass. J.*, 80, 948, 1959.
209. VINEBERG, A. M., DELIYANNIS, T. D. en PABLO, G. – The ivalon sponge procedure for myocardial revascularization. *Surgery*, 47, 268, 1960.
210. VINEBERG, A. M. en MAHANTI, B. C. – Evaluation of myocardial revascularization operations by ameroid coronary artery constriction. *Surgery*, 47, 748, 1960.
211. VINEBERG, A. M., MAHANTI, B. en LITVAK, J. – Experimental gradual coronary artery constriction by ameroid constrictors. *Surgery*, 47, 765, 1960.
212. VINEBERG, A. M., BECERRA, A. en CHARI, R. S. – The influence of the Vineberg sponge operation upon the hydrostatics of the myocardial circulation in health and disease. Evidence of luminal ventricular circulation in the beating heart. *Canad. med. Ass. J.*, 85, 1075, 1961.
213. VINEBERG, A. M. – Internal mammary artery implantation. Survey of 15 years of experimental study and ten years experience with human cases. *Ohio St. med. J.*, 58, 10, 1962.
214. VINEBERG, A. M. – The Vineberg sponge operation for the treatment of human coronary artery insufficiency. *Canad. med. Ass. J.*, 87, 163, 1962.
215. VINEBERG, A. M., CRIOLLOS, R., MERCIER, C., PIFARRÉ, R. en RAGHEB, S. – Apparent reversion to trophism of free omental graft. A preliminary report. *Canad. med. Ass. J.*, 87, 1074, 1962.
216. VINEBERG, A. M., PIFARRÉ, R. en MERCIER, C. – An operation designed to promote the growth of new coronary arteries, using a detached omental graft. A preliminary report. *Canad. med. Ass. J.*, 86, 1116, 1962.
217. VINEBERG, A. M. – Treatment of multiple coronary artery occlusions by internal mammary artery and free omental graft. *Canad. med. Ass. J.*, 88, 499, 1963.
218. VINEBERG, A. M. – The rationale of revascularization surgery. *Dis. Chest*, 55, 245, 1969.
219. WAKABAYASHI, A., LITTLE, S. T. en CONNOLLY, J. E. – Myocardial boring for the ischemic heart. *Arch. Surg.*, 95, 743, 1967.
220. WALL, E. VAN DE – Persoonlijke mededeling.
221. WARTMAN, W. B. en SOUDERS, J. C. – Localization of myocardial infarcts with respect to the muscle bundles of the heart. *Arch. Path.*, 50, 329, 1950.
222. WEARN, J. T. – The extent of the capillary bed of the heart. *J. exp. Med.*, 47, 273, 1928.
223. WEARN, J. T. – The role of the Thebesian vessels in the circulation of the heart. *J. exp. Med.*, 47, 293, 1928.
224. WEARN, J. T., METTIER, S. R., KLUMPP, T. G. en ZSCHIESCHE, L. J. – The nature of the vascular communications between the coronary arteries and the chambers of the heart. *Amer. Heart J.*, 9, 143, 1933.
225. WHITE, M. en HERSHEY, J. E. – Multiple transmural puncture revascularization in refractory ventricular fibrillation due to myocardial ischemia. *Ann. Thorac. Surg.*, 6, 557, 1968.
226. WINDT, J. S. DE – Bijdrage tot de kennis der vasa cordis minima. Thesis, Amsterdam, 1942.
227. WOLFE, K. – Anatomy of the septal artery in dogs hearts. *Amer. J. Surg.*, 97, 279, 1959.
228. WORLD HEALTH ORGANIZATION – Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death. 7th rev., Geneva, 1957.
229. ZWEENS, J. – The influence of pregnancy on the extra-coronary blood-supply of the rat heart. *Cardiologia*, 37, 12, 1960.
230. ZIJLSTRA, W. G., BRUNSTING, J. R., TEN HOOR, F. en MOOK, G. A. – Fysiologie van het interne milieu. 2e druk. Van Gorcum en Comp. N.V. – Dr. H. J. Prakke en H. G. M. Prakke, Assen, 1970.